



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

UTILIZAÇÃO CLÍNICA DE OCLACITINIB NO MANEIO DA DERMATITE ATÓPICA CANINA:
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO NA PERSPETIVA DOS TUTORES

ANABELA DOS SANTOS MARTINS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva
Moreira
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz

ORIENTADORA

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier
Félix Lourenço

COORDINADORA

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz

2017

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

UTILIZAÇÃO CLÍNICA DE OCLACITINIB NO MANEIO DA DERMATITE ATÓPICA CANINA:
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO NA PERSPETIVA DOS TUTORES

ANABELA DOS SANTOS MARTINS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva
Moreira
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz

ORIENTADORA

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier
Félix Lourenço

COORDINADORA

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz

2017

LISBOA

Aos meus pais, à minha irmã e ao meu cunhado, que sempre me apoiaram.

*Aos meus animais: “Menina”, “Linda”, “Gabi”, “Kitty”, “Solinho”, “Mia”,
“Safira”, “Lua”, “Biju”, “Kiara”, canários, “Pompom” e “Charlie”.*

“It always seems impossible until it’s done” (Nelson Mandela)

Agradecimentos

À minha orientadora “Mafaldinha”, por me deixares sempre à-vontade desde o início do estágio e pelos ensinamentos que me transmitiste! Obrigada por me teres motivado, aconselhado e encaminhado durante a realização desta dissertação!

À minha coorientadora Berta São Braz, por ser uma professora tão especial, que me “adotou” a meio deste percurso e me apoiou, motivou e encaminhou durante a realização desta dissertação. Obrigada pela sua ajuda, carinho e disponibilidade!

Aos meus coleguinhas doutores da “dermateam” Hugo Pereira e Emi Maruhashi, por todas as “aventuras” dermatológicas que vivemos nas consultas e pela ajuda que me deram na realização deste estudo. Ao Telmo Casimiro e à Mara Nunes, nossos “descendentes da dermateam”, por todo o carinho e apoio que me deram. E à nossa ajudante especialíssima Teresinha, que esteve sempre presente nas nossas consultas e “nunca deixou escapar nada”. Ao professor Telmo Nunes, por ter sido um excelente “mental coach”, me ter ajudado com a análise estatística e ter sempre “a porta aberta” para o esclarecimento de dúvidas e desabaços. Obrigada também ao professor José Lemos pelo apoio.

A todos os tutores que gentilmente participaram neste estudo.

Aos médicos veterinários Michael Stegemann, Chiara Noli, Andrea Gonzales, João Lourenço, Miguel Carvalho, Patrick Hensel, Peter Hill e Ricardo Sison Jr, à Zoetis, à BioMed Central, à Sra. Beth Rocheleau e à American Veterinary Medical Association (AVMA), que permitiram a utilização das suas imagens nesta dissertação.

Aos professores Marta Valério, Karim Quintino, Rui Cruz, Solange Gil, Conceição Peleteiro e Fernando Ferreira, ao João de Melo e à Rosário, pelos esclarecimentos na estruturação e composição do texto.

A toda a equipa do Hospital Escolar Veterinário da FMV-ULisboa pela simpatia, amizade e confiança e por tudo o que me ensinaram durante o estágio. Obrigada doutora Carla Monteiro, minha “orientadora de coração” e doutores Joana Palminha, Catarina Vieira, Inês Marques, “Gonçalito” Vicente e Rodrigo Bom, pela ajuda, preocupação, apoio e conselhos que me deram. Agradeço também aos doutores “Leo” Iglésias, Ana Castro, Ana Isabel “Gominhas” Filipe, Ana Carvalho, Diana Conceição, Sofia Cabral, Mariana Pereira, Joana Pontes, Rute Teixeira, Daniela Matias, Margarida Marques, Ana Reisinho, Joana Gomes, Alexandra Basso, Sofia Mouro, Bárbara Marques, Óscar Gamboa, António Almeida e aos professores Esmeralda Delgado, Sandra Jesus, António Ferreira e Lisa Mestrinho. Aos enfermeiros e auxiliares, “Raquelita” Bastos e Filipe Gonçalves, por todo o vosso apoio e preocupação; “Maggie” Vieira, Rita Orêncio, Patrícia Capelas, Sandra Félix, Joana Geirinhas, Sofia “Gominhas” Caldeira, Catarina Salgado, Carla Sousa, Carla Pardal, Luís Silva e Pedro Lourenço. Às rececionistas Tânia Sobral, Rita Costa, Maisa Manzano, “Anita” Bernardino e Lúcia Nobre. Às meninas do atendimento telefónico Rochana Dionísio, Cristina Barroso,

Betina Gomes e Melissa Reis. À “Lena” Almeida, ao senhor Álvaro Mendes e à Cátia “Vanessa”. Aos meus colegas estagiários que fizeram parte de uma equipa de “minivets” tão empenhada e divertida, “Bea” Santos, Andreia Jacinto, Joana Dias, Marisa Girão, Sónia Fonseca, Susana Agostinho, Sara Lopes, Francisca Reis, João Rosário, Manuel Medeiros, Mariana Silva, Rita Rodrigues, Sara Martins, “Bea” Lourenço, “Bea” Vila Nova, Sara Silva e Ana Pujol Rodriguez.

Às minhas colegas de curso, meninas “da segunda fila”, que me acompanharam ao longo destes anos de faculdade e comigo partilharam todas as experiências, alegrias e momentos “stressantes” deste curso, Ana Violante, “Bea” Santos, Joana Silva e Andreia Jacinto. Muito obrigada Ana por todo o apoio e ajuda que me deste! Obrigada Andreia por toda a preocupação!

Aos meus pais, à minha irmã e ao meu cunhado, que foram um grande apoio nestes anos de faculdade. Muito obrigada pela motivação, pelos incentivos, pela paciência e por acreditarem sempre em mim e nunca me terem deixado desistir!

Obrigada Lúcia, “Zezinha”, prima Sandra, André, tios Flora e “Zé”, avó Isilda, tia Adelaide, Verónica e doutora Fátima Sardinha, por toda a preocupação, apoio e motivação!

A todos muito obrigada!

Resumo

O oclacitinib (Apoquel®) é um inibidor seletivo da enzima Janus cinase (JAK), utilizado no controlo do prurido em cães com dermatite de origem alérgica, incluindo a dermatite atópica. Visto ser um fármaco recente, as informações relativas à sua utilização na prática clínica poderão complementar os conhecimentos sobre a sua eficácia e segurança a curto e longo prazo. Também é importante averiguar a opinião e o grau de satisfação dos tutores dos animais com esta nova opção terapêutica.

No presente estudo, realizado no serviço de Dermatologia e Imunoalergologia do Hospital Escolar Veterinário, da Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade de Lisboa, avaliou-se a resposta de uma amostra de cães com dermatite atópica (DAc) ao tratamento com oclacitinib, tendo em consideração a perceção dos seus tutores. A avaliação foi realizada através da determinação do grau de prurido antes e 28 dias após o início do tratamento e da realização de um questionário aos tutores referente à resposta ao tratamento e à qualidade de vida durante o mesmo.

O oclacitinib foi utilizado no âmbito de uma terapêutica multimodal e revelou ser bastante eficaz no controlo do prurido. Foram avaliados 40 cães, nos quais o grau de prurido médio passou de um valor inicial de 6,6 (prurido moderado) para 3,2 (prurido ligeiro), com 85% dos animais (34/40) a apresentarem um prurido ligeiro a muito ligeiro na fase de manutenção do tratamento. Para 90% dos tutores (36/40) o seu animal melhorou muito, 77,5% (31/40) concordaram que o tratamento com oclacitinib é eficaz e um igual número (77,5%, 31/40) discordou que este fármaco causou efeitos secundários ao seu cão. No entanto, 3 a 7 meses após o início do tratamento registou-se o aparecimento de nódulos cutâneos ou subcutâneos em 15% dos animais (6/40). O grau de satisfação dos tutores com esta terapêutica foi notório, com 92,5% (37/40) a revelarem-se satisfeitos ou muito satisfeitos com o oclacitinib. Porém, o custo do medicamento é um aspeto que os preocupa. O impacto negativo da DAc na qualidade de vida dos animais afetados e dos seus tutores continuou a estar presente durante o tratamento, mas pareceu ser atenuado por influência do oclacitinib, sugerindo uma melhoria na qualidade de vida.

Tanto quanto sabemos, este é o primeiro estudo sobre a utilização clínica do oclacitinib realizado em Portugal. Neste estudo, demonstrámos a eficácia e segurança deste tratamento a curto prazo e a satisfação dos tutores com o mesmo.

Palavras-chave: oclacitinib, Janus cinase, prurido, cães, dermatite atópica, terapêutica

Abstract

Oclacitinib (Apoquel®) is a selective inhibitor of the Janus kinase (JAK) enzyme and it's used for pruritus control in dogs with allergic dermatitis, including atopic dermatitis. As a new drug, information on its use in clinical practice may complement knowledge of its efficacy and safety in short and long term. It's also important to assess the owner's opinion and level of satisfaction with this new therapeutic option.

In the present study, carried out by the Department of Dermatology and Immunoallergology from Hospital Escolar Veterinário, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, dogs with atopic dermatitis (cAD) were evaluated regarding their response to oclacitinib treatment, considering owners' perception. This was achieved through the determination of pruritus scores before and 28 days after starting the therapy and by an owner's survey regarding dogs' response to treatment and the quality of life during the same.

Oclacitinib was used in a multimodal approach and shown to be very effective for pruritus reduction. Forty dogs were evaluated and initially the sample's mean degree of pruritus was 6.6 (moderate itching), which decreased to 3.2 (mild itching), with 85% of the animals (34/40) presenting a mild to very mild itching in the maintenance phase of the treatment. For 90% of the owners (36/40) their animal improved greatly, 77.5% (31/40) agreed that oclacitinib is effective and an equal number (77.5%, 31/40) disagreed that this drug caused side effects to their dog. However, 3 to 7 months after starting the treatment, skin nodules appeared in 15% of the animals (6/40). Owners' level of satisfaction with therapy was also evident, with 92.5% of them (37/40) being satisfied or very satisfied with oclacitinib. However, drug's cost is an aspect that worries owners. During treatment, negative impact of cAD on the quality of life of affected animals and their owners was still present, but it appeared to be attenuated by oclacitinib, suggesting an improvement in the quality of life.

To our knowledge, this is the first study on the clinical use of oclacitinib in Portugal. We have demonstrated the efficacy and safety of this treatment in the short-term and the overall owner's satisfaction.

Keywords: oclacitinib, Janus kinase, pruritus, dogs, atopic dermatitis, therapy

Índice geral

Dedicatória	i
Agradecimentos.....	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas.....	xi
Lista de gráficos.....	xii
Lista de abreviaturas e siglas.....	xiv
Introdução.....	1
Capítulo I Relatório de estágio curricular	3
Capítulo II Revisão bibliográfica.....	9
1. Introdução à dermatite atópica canina	9
2. Fisiopatologia da DAc.....	10
2.1. Componente genética.....	11
2.2. Alterações da barreira cutânea	11
2.3. Alterações do sistema imunitário	12
2.4. O papel dos alergénios	14
2.5. O papel das infeções microbianas	15
2.6. A fisiopatologia do prurido	16
2.7. A teoria atual da fisiopatologia da DAc	19
3. Manifestações clínicas.....	21
3.1. Idade de início dos sinais clínicos	21
3.2. Predisposição de raça	22
3.3. Predisposição de género	23
3.4. Sazonalidade.....	23
3.5. Sinais clínicos.....	23
3.5.1. Limiar de prurido, somatório de efeitos e limiar de manifestações clínicas	26
3.5.2. Classificação da gravidade do prurido.....	27
3.5.3. Classificação da extensão e gravidade das lesões cutâneas	28
4. Diagnóstico.....	28
4.1. Critérios clínicos	30
5. Impacto da DAc na qualidade de vida dos animais e dos seus tutores	31
6. Terapêutica.....	32
6.1. Glucocorticoides de administração oral ou tópica	35
6.2. Inibidores da calcineurina: ciclosporina A e tacrolimus	36
6.3. Oclacitinib	37

6.3.1. Farmacodinamia	37
6.3.2. Farmacocinética	42
6.3.3. Eficácia	44
6.3.4. Segurança	48
6.3.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação	54
6.3.6. Considerações finais relativas ao fármaco	56
6.4. Anticorpo monoclonal anti-IL31 canina	57
Capítulo III Avaliação da resposta ao tratamento com oclacitinib	58
1. Introdução	58
2. Objetivos	58
3. Materiais e métodos	58
3.1. Critérios de seleção dos animais	58
3.2. Consulta dos registos médicos	60
3.3. Avaliação da resposta ao tratamento	60
3.3.1. Determinação do grau de prurido	61
3.3.2. Elaboração do questionário	61
3.4. Análise estatística	62
4. Resultados	63
4.1. Caracterização da amostra em estudo	63
4.1.1. Exame dermatológico	65
4.1.2. Terapêutica anterior e concomitante	66
4.2. Resposta ao tratamento	67
4.2.1. Grau de prurido antes e durante o tratamento	67
4.2.2. Respostas aos questionários e informações clínicas	69
5. Discussão	77
5.1. Considerações relativas a animais não incluídos no estudo	78
5.2. Caracterização da amostra populacional	79
5.3. Resposta ao tratamento	82
5.3.1. Redução do prurido	82
5.3.2. Respostas aos questionários	84
5.4. Limitações, viés do estudo e aspetos a melhorar	98
6. Conclusões e perspectivas futuras	100
Bibliografia	102
Anexo 1 – Glossário de lesões cutâneas	115
Anexo 2 – Ilustração de lesões cutâneas em casos clínicos de DAC	116
Anexo 3 – Diagrama de abordagem às causas do prurido canino	118
Anexo 4 – Abordagem terapêutica multimodal na DAC	119

Anexo 5 – Evidência de eficácia das terapêuticas no manejo da DAc	120
Anexo 6 – Escala de gravidade do prurido.....	121
Anexo 7 – Questionário sobre a resposta ao tratamento com Apoquel®	122
Anexo 8 – Valores do grau de prurido e respostas dos tutores	128
Anexo 9 – Comparação entre as respostas aos questionários.....	131

Lista de figuras

Figura 1: Caso clínico de adenite sebácea; figuras 2a e 2b: caso clínico de paniculite.	5
Figuras 3a e 3b: Caso clínico de pênfigos foliáceo de origem medicamentosa, com presença de acantócitos na citologia cutânea por aposição.	5
Figura 4: Sensibilização aos alérgenos na DAc.	20
Figura 5: Representação dos eventos pró-inflamatórios e interação entre o SI e o SN no ciclo do prurido e inflamação presente na DAc.	21
Figura 6: Distribuição do prurido e lesões cutâneas na dermatite atópica canina.	25
Figura 7: Representação gráfica do conceito de limiar de prurido.....	26
Figura 8: Sequência de eventos da via de sinalização JAK-STAT.	39
Figura 9: Representação esquemática da estimulação dos receptores associados a combinações de enzimas JAK.	40
Figura 10: Inibição da via de sinalização JAK-STAT pelo oclacitinib.....	41
Figura 11: Ilustração da ação antipruriginosa e anti-inflamatória do oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) na dermatite atópica canina.	41
Figura 12: Embalagens de 100 comprimidos de oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) (a), constituídas por blisters de 10 comprimidos dispostos de acordo com a dosagem (3,6 mg; 5,4 mg e 16 mg) (b).	59
Figura 13: Melhoria das lesões cutâneas associadas a pododermatite após o tratamento. .	77
Figura 14: Persistência de eritema generalizado após 1 mês de tratamento.	77
Figura 15: Exemplificação da distribuição e tipo de lesões cutâneas em casos clínicos de DAc.	116
Figura 16: Exemplificação de lesões cutâneas secundárias em casos clínicos de DAc crônica.	117

Lista de tabelas

Tabela 1: Citocinas e quimiocinas envolvidas nas lesões agudas e crônicas da DAc.	14
Tabela 2: Áreas corporais mais frequentemente afetadas em determinadas raças de cães com DA.	25
Tabela 3: Critérios de Favrot recomendados pelo ICADA para o diagnóstico clínico da DAc.	31

Tabela 4: Frequência de efeitos adversos observados nos cães tratados com oclacitinib em comparação com os que receberam placebo.....	49
Tabela 5: Resultados obtidos nos parâmetros analíticos séricos e urinários dos cães em tratamento com oclacitinib.	52
Tabela 6: Critérios de inclusão e exclusão.	60
Tabela 7: Caracterização da amostra em estudo, em relação à raça e ao género e estado reprodutivo.....	63
Tabela 8: Caracterização da amostra em estudo, em relação à idade e duração da doença no início do tratamento com oclacitinib.	65
Tabela 9: Registos do exame dermatológico na consulta de prescrição do oclacitinib.....	65
Tabela 10: Terapêutica anterior e concomitante ao oclacitinib.	66
Tabela 11: Classificação do grau de prurido, de acordo com a escala visual analógica, na amostra em estudo, antes e aos 28 dias de tratamento com oclacitinib.....	69
Tabela 12: Comparação entre as respostas às questões gerais, consoante o género e a idade do tutor.	69
Tabela 13: Comparação entre os valores da RTA, consoante o género e a idade do tutor. .	70
Tabela 14: Respostas dos tutores ao questionário sobre o tratamento com oclacitinib (secção II).	71
Tabela 15: Efeitos adversos identificados na amostra em estudo durante o tratamento com oclacitinib.	72
Tabela 16: Respostas dos tutores ao questionário de qualidade de vida e resposta ao tratamento (secção III).	73
Tabela 17: Correlações entre as respostas ao questionário e com o grau de prurido, com o valor da relação tutor-animal (RTA) e com a duração da doença (em meses).	75
Tabela 18: Glossário de lesões cutâneas primárias e secundárias.	115
Tabela 19: Evidência da eficácia das várias terapêuticas utilizadas no maneio da DAc.....	120
Tabela 20: Grau de prurido e resposta ao tratamento de cada doente da amostra em estudo.	128
Tabela 21: Comparação entre as respostas aos questionários obtidas no presente estudo e nos estudos de Linek e Favrot (2010) e Ruivo (2015).	131

Lista de gráficos

Gráfico 1: Distribuição do número de horas realizado pela estagiária em período de estágio curricular nos serviços rotativos do HEV da FMV-ULisboa.	3
Gráfico 2: Redução média do grau de prurido em cães tratados com oclacitinib durante 7 dias, em comparação com placebo.	44

Gráfico 3: Redução média do grau de prurido em cães tratados com oclacitinib durante 112 dias, em comparação com placebo.....	45
Gráfico 4: Redução média do CADESI-02 em cães tratados com oclacitinib durante 112 dias, em comparação com placebo.	46
Gráfico 5: Distribuição das raças na amostra em estudo.	64
Gráfico 6: Distribuição da amostra em estudo por idade, no início do tratamento com oclacitinib.....	65
Gráfico 7: Diagramas de extremos e quartis (caixas-de-bigodes ou boxplots) representativos do grau de prurido da amostra em estudo, antes e aos 28 dias de tratamento com oclacitinib.	68
Gráfico 8: Gráfico de dispersão (scatterplot) a representar a correlação entre as questões gerais 1 e 2.....	75
Gráfico 9: Resposta ao tratamento com oclacitinib na percepção dos tutores.	129
Gráfico 10: Alteração da resposta ao tratamento na administração s.i.d.....	129
Gráfico 11: Como ficou o animal após a interrupção do tratamento.	130
Gráfico 12: Grau de satisfação dos tutores com o tratamento com oclacitinib.....	130

Lista de abreviaturas e siglas

ACVD	<i>American College of Veterinary Dermatology</i>
AGE	Ácidos gordos essenciais
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
AUC	<i>Area under the curve</i> (Área sob a curva)
AUE	Autorização de Utilização Especial (<i>Special Use Authorization</i>)
AVMA	<i>American Veterinary Medical Association</i>
b.i.d.	<i>Bis in die</i> (significa <i>twice a day</i> , duas vezes por dia)
CADESI	<i>Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index</i>
CADLI	<i>Canine Atopic Dermatitis Lesion Index</i>
DA	Dermatite atópica
DAc	Dermatite atópica canina
DAh	Dermatite atópica do Homem
DAPP	Dermatite alérgica à picada da pulga
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPO	Eritropoetina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMV	Faculdade de Medicina Veterinária
GH	<i>Growth hormone</i> (Hormona do crescimento)
GM-CSF	<i>Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor</i> (fator de estimulação das colónias de granulócitos/macrófagos)
gp	Glicoproteína
HEV	Hospital Escolar Veterinário
ICADA	<i>International Committee on Allergic Diseases of Animals</i>
IC50	<i>Half maximal inhibitory concentration</i> (50% da concentração inibitória máxima)
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IFN	Interferão
ITFCAD	<i>International Task Force on Canine Atopic Dermatitis</i>
JAK	Janus cinase
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i> (proteína quimiotática dos monócitos-1)
NGF	<i>Nerve growth factor</i> (fator de crescimento neural)
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
p.o.	<i>Per os</i> (significa pela via oral)

PRL	Prolactina
<i>RANTES</i>	<i>Regulated upon activation, normal T cell expressed</i> (quimiocina regulada por ativação e normalmente expressa por linfócitos T)
RCAOA	Reação cutânea adversa de origem alimentar
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SI	Sistema imunitário
s.i.d.	<i>Semel in die</i> (significa <i>once a day</i> , uma vez por dia)
SN	Sistema nervoso
STAT	Proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição
<i>TARC</i>	<i>Thymus and activation regulated chemokine</i> (quimiocina do timo regulada por ativação)
TPO	Trombopoetina
Th	<i>T-helper</i> (T-auxiliares)
UL	Universidade de Lisboa
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i> (Escala Visual Analógica)
<i>WHWT</i>	<i>West Highland White Terrier</i>

Introdução

A pele é o maior órgão do organismo e assume uma grande importância ao constituir a barreira anatómica e fisiológica entre o indivíduo e o ambiente envolvente (Miller, Griffin & Campbell, 2013a). Sendo um órgão bastante visível e acessível, as doenças que a afetam são alvo de grande preocupação. Esta é uma das razões pelas quais as doenças dermatológicas se incluem nas principais causas da ida dos animais de companhia à consulta médico-veterinária. Quando estas doenças estão associadas a prurido, o impacto que causam na vida dos animais e seus tutores é ainda mais relevante.

A dermatite atópica canina (DAc) é uma doença cutânea pruriginosa e inflamatória, com uma fisiopatologia complexa e em constante investigação. O avanço nos conhecimentos sobre a fisiopatologia da DAc e do prurido tem vindo a possibilitar o desenvolvimento de novas terapêuticas farmacológicas, com um mecanismo de ação mais direcionado, como é o exemplo do oclacitinib. Este fármaco começou a ser comercializado em 2014 nos Estados Unidos da América e em alguns países da Europa e em 2016 em Portugal. Tem indicação aprovada no controlo do “prurido associado às dermatites de origem alérgica e das manifestações clínicas da dermatite atópica canina” e é considerado um medicamento inovador, porque atua de um modo muito direcionado e promove um alívio rápido e eficaz do prurido, com poucos efeitos adversos. Assim sendo, é uma alternativa promissora às terapêuticas habitualmente utilizadas no manejo desta doença.

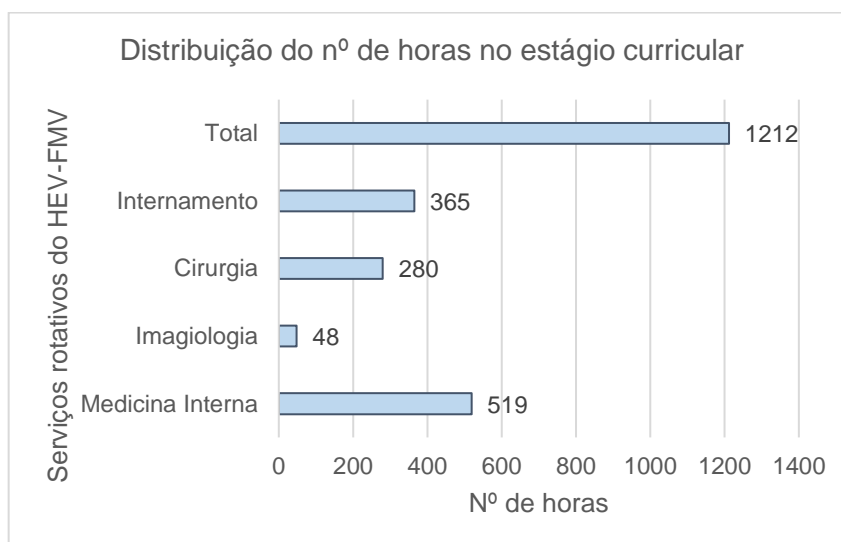
A presente dissertação explora a utilização do oclacitinib numa amostra de cães com dermatite atópica, seguidos nas consultas do serviço de Dermatologia e Imunoalergologia do Hospital Escolar Veterinário (HEV), da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV), da Universidade de Lisboa (UL), que começaram a ser tratados com este fármaco no período compreendido entre março de 2016 e janeiro de 2017. O medicamento começou a ser disponibilizado pela equipa de Dermatologia anteriormente à sua comercialização em Portugal, mediante solicitação de uma Autorização de Utilização Especial (AUE) à Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), em casos clínicos mais complicados e por vezes refratários a outras terapêuticas. O principal objetivo deste estudo consistiu em avaliar a resposta de cães com DA ao tratamento com oclacitinib, tendo em consideração a perceção dos seus tutores. Deste modo, este trabalho poderá contribuir para os conhecimentos sobre a utilização deste medicamento.

Capítulo I Relatório de estágio curricular

O estágio curricular decorreu no Hospital Escolar Veterinário (HEV) da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) da Universidade de Lisboa (ULisboa), no período compreendido entre setembro de 2015 e março de 2016 (duração de 7 meses), num total de 1212 horas (gráfico 1), prolongando-se apenas nas consultas de referência de dermatologia até junho de 2016 (duração de 3 meses), num total adicional de 224 horas. Os turnos rotativos entre os estagiários incluíram os períodos da manhã (8 horas), da tarde (8 horas), do dia (12 horas), da noite (12 horas) e um dia de fim-de-semana (12 horas). Relativamente ao estudo da presente dissertação, o contacto presencial, por via telefónica e/ou endereço eletrónico com os tutores dos cães foi realizado até janeiro de 2017, contando com a colaboração dos médicos veterinários do serviço de Dermatologia e Imunoalergologia e do serviço de Medicina Interna do HEV da FMV-ULisboa.

Durante o estágio curricular, a estagiária teve a possibilidade de desenvolver as capacidades de autonomia, de responsabilidade, de trabalho em equipa e de comunicação com os clientes. A estagiária também teve a oportunidade de assistir a 4 formações realizadas por médicos veterinários da equipa do HEV sobre emergências, medicina transfusional e electrocardiograma em cães e gatos, bem como sobre a abordagem clínica aos animais exóticos (roedores, lagomorfos, aves e répteis).

Gráfico 1: Distribuição do número de horas realizado pela estagiária em período de estágio curricular nos serviços rotativos do HEV da FMV-ULisboa.



De seguida, apresenta-se uma breve descrição das atividades desenvolvidas pela estagiária nos diversos serviços do HEV da FMV-ULisboa durante o estágio curricular.

a) Medicina interna

No serviço de Medicina Interna, a estagiária assistiu a consultas de diversas especialidades médico-veterinárias, nomeadamente medicina interna geral, medicina interna de novos animais de companhia (animais exóticos), dermatologia, oftalmologia, oncologia, ortopedia, neurologia e comportamento animal. Neste serviço, a estagiária teve a possibilidade de iniciar as consultas, realizando a recolha da anamnese, a contenção e o exame de estado geral dos animais (cães, gatos e animais exóticos). Também pôde desenvolver a sua prática de administração de medicamentos imunológicos (vacinas) e farmacológicos, colocação de *microchip*, colheitas de sangue para análises clínicas, realização de testes rápidos de diagnóstico (leishmaniose e dirofilariose) e de punções aspirativas por agulha fina (PAAF) de nódulos cutâneos. Além disso, a estagiária também teve a oportunidade de praticar a emissão de prescrições e o preenchimento de boletins sanitários e de requisições de exames complementares (análises sanguíneas, urianálise, culturas de fungos, culturas bacterianas, teste FIV-FelV, teste de Leishmaniose e doseamentos hormonais, entre outros). Adicionalmente, participou na discussão de casos clínicos, assim como no acompanhamento dos estudantes nas atividades hospitalares. A estagiária teve a possibilidade de assistir a sessões de quimioterapia, com preparação prévia dos medicamentos quimioterápicos.

Em especial, nas consultas de Dermatologia e Imunoalergologia, onde a estagiária contabilizou 240 horas em período de estágio curricular e 224 horas em estágio extracurricular (total de 464 horas), teve a possibilidade de desenvolver as capacidades de autonomia e comunicação com os clientes e participou na recolha da anamnese, na realização do exame clínico dermatológico e dos exames complementares de diagnóstico (citologias cutâneas, tricogramas, raspagens cutâneas profundas e colheita de amostras biológicas para cultura bacteriana e micológica, entre outros), bem como na discussão de casos clínicos, na elaboração dos relatórios das consultas e no esclarecimento dos tutores sobre os resultados dos exames complementares e o plano terapêutico estabelecido pelo médico veterinário assistente. A estagiária também auxiliou em testes intradérmicos, em protocolos de imunoterapia rápidos e lentos, em biópsias cutâneas e em vídeo-otoscopias. Relativamente à casuística assistida, a grande maioria dos casos clínicos acompanhados pela estagiária nas consultas de dermatologia eram cães com diagnóstico de dermatite atópica, piodermite, dermatite por *Malassezia*, otite e/ou pododermatite. Além disso, também seguiu casos de adenite sebácea (n = 1; figura 1), alopecia X (n = 2), DAPP (n = 1), demodicose juvenil (n = 1), dermatite acral (n = 2), paniculite (n = 1; figuras 2a e 2b), penfigus foliáceo de origem medicamentosa (n = 1; figuras 3a e 3b), piodermite do Pastor alemão (n = 1), histiocitoma (n = 1), hiperadrenocorticismismo (n = 2), hipotireoidismo (n = 1), leishmaniose (n = 1), reação alérgica de urticária (n = 1), sarcoma histiocítico multifocal complicado por infeção bacteriana

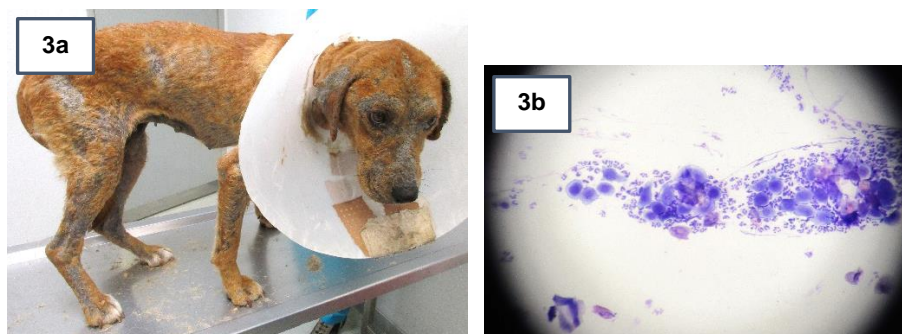
multirresistente ($n = 1$), entre outros. A casuística de gatos com doença dermatológica foi menor, incluindo-se casos de dermatite atópica felina, DAPP e dermatofitose.

Figura 1: Caso clínico de adenite sebácea; **figuras 2a e 2b:** caso clínico de paniculite.



Fotografias originais tiradas com consentimento dos tutores dos animais.

Figuras 3a e 3b: Caso clínico de pênfigos foliáceo de origem medicamentosa, com presença de acantócitos na citologia cutânea por aposição.



Fotografias originais tiradas com consentimento dos tutores dos animais.

b) Imagiologia

No serviço de Imagiologia, a estagiária assistiu à realização de exames de Raio-X, Ecografia, Tomografia Computorizada (TC), Mielografia (com colheita de líquido cefalorraquidiano) e Endoscopia. Aqui auxiliou na recepção dos animais, na sua contenção e posicionamento, na indução e monitorização da anestesia e na administração de meios de contraste e participou na interpretação das imagens obtidas e na discussão de casos clínicos. Teve ainda a oportunidade de assistir à elaboração dos relatórios desses exames pelos médicos veterinários assistentes deste serviço. O escalonamento específico neste serviço compreendeu poucas horas, mas foram compensadas pelo acompanhamento da realização destes exames em animais encaminhados dos serviços de Medicina Interna, Cirurgia e Internamento.

c) Internamento

No serviço de Internamento, que incluiu o internamento geral e o internamento na Unidade de Isolamento de Doenças Infeciosas (UIDI), a estagiária participou na alimentação, higiene, passeios diários e monitorização dos animais internados (incluindo monitorização do estado geral, do débito urinário, de curvas de glicémia e de transfusões sanguíneas), na colocação de cateteres endovenosos e sondas nasogástricas para alimentação, na preparação e administração de medicamentos farmacológicos ou imunológicos (protocolo rápido de imunoterapia), em algalias, enemas rectais, toracocentese e abdominocentese, medições da pressão arterial, electrocardiogramas, limpeza e desinfeção de feridas, realização de pensos, eutanásias, entre outros procedimentos médicos.

No internamento geral, a estagiária cumpriu horários de 12 horas, em turnos diários ou noturnos, que também podiam ocorrer em fins-de-semana. Na UIDI, cumpriu horários de 5 horas, estando encarregue de alimentar, monitorizar e medicar os animais internados nesta unidade, sob cumprimento de estreitas regras de biossegurança (incluindo a utilização de equipamento de proteção individual, higiene e desinfeção das mãos e instalações).

O contacto da estagiária com os tutores dos animais internados foi realizado através do acompanhamento das visitas e das altas dos doentes.

A estagiária participou ainda em discussões de casos clínicos promovidas pelos médicos veterinários e em que também intervieram os estudantes em atividades hospitalares.

d) Cirurgia

No serviço de cirurgia, a estagiária concretizou diversas atividades, desde a receção dos animais à participação como assistente de cirurgia. Aquando da receção dos animais, efetuou também o preenchimento da ficha de internamento, a consulta dos resultados de exames complementares de diagnóstico, realizados previamente à cirurgia, e a acomodação dos animais (reserva de Box no internamento e na sala de preparação cirúrgica). Adicionalmente, a estagiária participou na pré-medicação, indução e manutenção anestésica, na preparação do doente e da área a intervencionar e na monitorização da anestesia, podendo assumir ainda o papel de circulante ou de ajudante de cirurgia.

O estágio neste serviço compreendeu uma duração total de 2 meses (280 horas), nos quais a estagiária assistiu a diversas intervenções cirúrgicas, incluindo cirurgia oral (destartarizações e extrações dentárias, acompanhadas de realização de Rx intraoral), de pele e de tecidos moles (colocação de tubo de esofagostomia, exérese de nódulos cutâneos ou subcutâneos, mastectomias, herniorrafia perianal), do aparelho reprodutivo (ovariohisterectomia eletiva ou em casos de piómetra, orquiectomia e cesariana), do aparelho gastrointestinal (gastrectomia, enterectomia, biópsias de intestino e linfonodos mesentéricos), do aparelho urinário (cistotomia), cirurgia ortopédica (resolução de rutura do ligamento

cruzado cranial, hemilaminectomia, *ventral slot*, osteossíntese de ossos longos, amputação de dígitos e artrodese), oftalmológica (resolução de prolapso da glândula da membrana nictitante) e reconstrutiva (alargamento das narinas e enxerto axial da veia epigástrica caudal após exérese de neoplasia).

Após terminar cada cirurgia, a estagiária procedeu às monitorizações pós-cirúrgicas e ao acompanhamento dos animais até ao serviço de Internamento geral. Além disso, aprendeu a preencher requisições para análise histopatológica, prescrições e altas hospitalares.

Capítulo II Revisão bibliográfica

1. Introdução à dermatite atópica canina

A dermatite atópica canina (DAc) é definida como uma “doença cutânea alérgica, inflamatória e prurítica, com predisposição genética e manifestações clínicas características, associada a imunoglobulinas E (IgE), mais comumente dirigidas contra alérgenos ambientais” (Halliwell, 2006, p.207, tradução livre). Porém, esta definição, que é a usualmente utilizada para descrever esta doença, é de certa forma simplista e não reflete o desconhecimento que ainda existe sobre a sua complexa patogênese e variadas manifestações clínicas (DeBoer, 2014a). À medida que novos conhecimentos vão sendo adquiridos, a DAc é cada vez mais encarada como uma síndrome, em que podem estar envolvidas diversas causas subjacentes e sinais clínicos, que variam de doente para doente (DeBoer, 2014a).

A DAc surge geralmente em cães jovens e é uma doença crônica e recidivante, caracterizada por episódios de prurido mais ou menos intenso e exacerbação de lesões cutâneas e para a qual não existe cura. Deste modo, tende a afetar de forma significativa a qualidade de vida dos animais e também dos seus tutores.

As semelhanças entre a dermatite atópica canina e a dermatite atópica do Homem (DAh) são numerosas, desde os mecanismos fisiopatológicos às manifestações clínicas e princípios da terapêutica. Porém, também há algumas diferenças entre as duas doenças, sugerindo-se que possam não ser completamente análogas (Pucheu-Haston, 2016).

No Homem, a dermatite atópica surge principalmente na infância e é frequente constituir a primeira doença da “marcha atópica”, à qual se segue o aparecimento de outras doenças com origem alérgica, tais como conjuntivite, rinite e asma (Pucheu-Haston, 2016).

Nos cães, a dermatite atópica é a doença atópica mais comum e não existe evidência científica que comprove a existência de “marcha atópica”. Contudo, podem apresentar conjuntivite e rinite alérgica concomitantemente à DA (DeBoer, 2014a; Pucheu-Haston, 2016). Ainda não é claro se a presença de IgE é um requisito para o desenvolvimento da doença clínica (Pucheu-Haston et al., 2015a). Sabe-se que existem cães que apresentam “uma doença cutânea inflamatória e prurítica, com características clínicas idênticas às observadas na dermatite atópica canina, na qual não é possível documentar uma resposta mediada por IgE a alérgenos ambientais ou outros” com os métodos habitualmente utilizados, designando-se esta afeção por dermatite canina do tipo atópico (*atopic-like dermatitis*) (Halliwell, 2006, p.207, tradução livre; Olivry et al., 2010b). Neste caso, não se identifica a presença de IgE alérgeno-específicas dirigidas contra os alérgenos mais comumente utilizados em testes intradérmicos e/ou serológicos (Marsella, Sousa, Gonzales & Fadok, 2012). Esta doença tem sido comparada à DAh intrínseca que, contrariamente à forma extrínseca, não parece ser mediada por IgE, não existe uma predisposição familiar para o seu desenvolvimento e é

considerada idiopática (Marsella et al., 2012; Pucheu-Haston et al., 2015b). Todavia, também se supõe que os cães diagnosticados com dermatite do tipo atópico possam ter IgE para alérgenos menos comuns ou “atípicos”, que não integrem o painel habitual de alérgenos testados (Pucheu-Haston et al., 2015b).

A prevalência da DA na população canina é variável e dependente de diversos fatores, tais como a região geográfica e o tipo de prática clínica veterinária (consultas de primeira opinião ou de referência em clínicas privadas ou universitárias) (Hillier & Griffin, 2001; Saito & Rhoads, 2015). Os primeiros estudos estimaram que a prevalência da DA rondasse os 10 a 15%, apesar de não serem fundamentados em dados epidemiológicos sólidos (Hillier & Griffin, 2001; Marsella & Girolomoni, 2009). Recentemente, Saito e Rhoads (2015) estudaram a prevalência da doença em cães seguidos num grupo de hospitais veterinários dos Estados Unidos da América, entre 2009 e 2013. Num total de 187 689 casos clínicos analisados, as investigadoras verificaram uma prevalência anual de 2,4% em 2009 e 2,8% em 2013, e uma prevalência de 3,3% nos cinco anos, que foi variável consoante a estação do ano e a região geográfica.

O estilo de vida atual dos cães, que passam mais tempo no interior das habitações do que no ambiente exterior, pode contribuir para um aumento da incidência da DA, por exposição a alérgenos do ambiente doméstico, tais como ácaros do pó e de armazenamento. A crescente popularidade de determinadas raças de cães, que são mais suscetíveis ao desenvolvimento da DA, também poderá contribuir para esse aumento (Hillier & Griffin, 2001). Além disso, os médicos veterinários parecem estar mais sensibilizados para o diagnóstico desta doença, o que se pode refletir num maior número de casos diagnosticados (Miller, Griffin, Campbell & Marsella, 2013c).

2. Fisiopatologia da DA

A DA é uma doença multifatorial, que se supõe resultar de uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais, imunitários e microbianos, de modo que a função da barreira cutânea e a resposta imunitária aos alérgenos se encontram afetadas (Patel, Forsythe & Smith, 2008a; Marsella, Olivry & Carlotti, 2011; Marsella et al., 2012; Miller et al., 2013a).

Antigamente defendia-se que a DA surgia devido a alterações genéticas do sistema imunitário, que originavam uma resposta imunitária anómala aos alérgenos (teoria *inside-outside*). Porém, o papel da barreira cutânea começou a ganhar relevância na fisiopatologia desta doença, passando a considerar-se que alterações na estrutura do estrato córneo pudessem facilitar a penetração dos alérgenos e dos microrganismos na epiderme e, conseqüentemente, aumentar a sua exposição às células imunitárias epidérmicas (teoria *outside-inside*). Hoje em dia, as duas teorias têm sido integradas num conceito mais abrangente, no qual se considera que defeitos primários na barreira cutânea permitam uma

elevada penetração de alérgenos e microrganismos através da epiderme, com sobre-estimulação do sistema imunitário cutâneo e agravamento da inflamação cutânea. Subsequentemente, a libertação de mediadores inflamatórios também tende a exacerbar a disfunção da barreira cutânea (teoria *outside-inside-outside*) (Santoro et al., 2015).

De seguida serão abordadas, de forma breve, as principais componentes da patogénese da DA, dando principal destaque à fisiopatologia do prurido.

2.1. Componente genética

Há muito que é sugerida a existência de uma base genética na DAc, principalmente por se constatar uma forte predisposição de algumas raças para o seu desenvolvimento (Bizikova et al., 2015a).

Shaw e colaboradores (2004) realizaram um estudo em cães das raças *Retriever* do Labrador e *Golden Retriever*, no qual estimaram uma heritabilidade de 0,47 na DAc, sugerindo que aproximadamente 50% do risco de desenvolver a doença possa ser atribuível ao genótipo. Estes autores demonstraram ainda que o risco de um cão desenvolver a doença é maior se os progenitores forem atópicos (Shaw, Wood, Freeman, Littlewood & Hannant, 2004).

Nos últimos anos, os novos conhecimentos adquiridos através de estudos *microarray* e de ligação e associação genómica sugerem que na base genética desta doença possam estar envolvidos múltiplos genes, incluindo os que estão associados à função da IgE, à produção de mediadores inflamatórios, às vias de sinalização celular, à função da barreira cutânea e à regulação da reparação de danos, da apoptose e do ciclo celular (Marsella & Girolomoni, 2009; Nuttall, Uri & Halliwell, 2013; Bizikova, 2015a).

2.2. Alterações da barreira cutânea

O estrato córneo é a camada epidérmica que forma a barreira cutânea, cujas principais funções consistem em evitar a perda de água e a penetração de agentes exógenos através da epiderme. Este estrato é constituído por corneócitos dispostos numa matriz lipídica extracelular e tem sido analogamente comparado a uma parede, em que os corneócitos se assemelham a tijolos e as lamelas lipídicas ao cimento (Miller et al., 2013a). Os corneócitos possuem um envelope cornificado de natureza proteica (constituído por filagrina, involucrina e outras proteínas) e um envelope lipídico e contêm no citosol filamentos de queratina agregados por monómeros de filagrina, responsáveis por conferir a estrutura à célula. A matriz lipídica tem um papel importante na impermeabilização do estrato córneo e é maioritariamente constituída por ceramidas, ácidos gordos livres e colesterol (Miller et al., 2013a).

Tal como na DAh, existem evidências científicas de que os cães com DA apresentam alterações na estrutura e função da barreira cutânea, desconhecendo-se se são primárias ou

secundárias à inflamação (Lourenço-Martins, 2010; Marsella, et al., 2011; Santoro et al., 2015).

Num estudo piloto da ultraestrutura da epiderme de cães com DA demonstrou-se que a espessura e continuidade das lamelas lipídicas intercelulares se encontram significativamente diminuídas, comparativamente à pele de cães saudáveis (Inman, Olivry, Dunston, Monteiro-Riviere & Gatto, 2001). Adicionalmente, num modelo canino de sensibilização alérgica identificou-se a presença de corpos lamelares no interior dos corneócitos, a existência de alterações na organização das lamelas lipídicas e o alargamento dos espaços intercelulares. Estas alterações já estavam presentes previamente à exposição aos alérgenos e foram exacerbadas pelo contacto com os mesmos (Marsella & Girolomoni, 2009; Marsella et al., 2011; Marsella et al., 2012; Santoro et al., 2015).

A medição da perda de água transepidérmica é uma forma de avaliar a função da barreira cutânea (Shimada et al., 2008; Marsella & Girolomoni, 2009; Santoro et al., 2015). Estudos realizados em cães com DA têm comprovado existir um aumento da perda de água transepidérmica associado a uma diminuição dos níveis de ceramidas do estrato córneo (Shimada, Yoon, Yoshihara, Iwasaki & Nishifuji, 2009; Marsella et al., 2012; Santoro et al., 2015). Em modelos experimentais caninos, o aumento da perda de água transepidérmica foi principalmente evidente em cães jovens e nas regiões corporais mais propensas ao desenvolvimento das lesões de DA (Schimada et al., 2008; Santoro et al., 2015). Ao analisar as frações de ceramidas livres no estrato córneo de cães atópicos, Yoon e colaboradores (2011) identificaram uma diminuição das ceramidas 1 e 9. Outro estudo, realizado por Bäumer et al. (2011), demonstrou que a concentração média de esfingosina-1-fosfato (uma pró-ceramida) na pele lesionada de cães atópicos é significativamente inferior à da pele de cães saudáveis.

Na DAh, as mutações no gene da filagrina são um dos principais fatores predisponentes para o desenvolvimento da doença (Osawa, Akiyama & Shimizu, 2011; Santoro et al., 2015). Na DAc também foram referidas alterações na expressão e mutações com perda de função da filagrina (Nuttall et al., 2013; Santoro et al., 2015), no entanto, a sua relevância é variável entre raças. As mutações neste gene foram identificadas em cães da raça *Retriever* do Labrador, mas não parecem existir em cães da raça *West Highland White Terrier* (Roque et al., 2009; Marsella et al., 2011; Nuttall et al., 2013; Bizikova et al., 2015a; Santoro et al., 2015).

2.3. Alterações do sistema imunitário

Os conhecimentos sobre as alterações do sistema imunitário associadas à DA têm vindo a evoluir ao longo do tempo. Enquanto no passado era dada uma grande relevância ao papel das IgE alérgeno-específicas e dos mediadores libertados pela desgranulação dos mastócitos

na fisiopatologia desta doença, as evidências atuais têm dado maior ênfase aos linfócitos T e aos desequilíbrios na produção das citocinas (Marsella, 2014).

Na DAh, as alterações do sistema imunitário estão bem caracterizadas e incluem um aumento dos níveis séricos de IgE e sensibilização aos alérgenos; uma elevada expressão das citocinas do tipo Th2 nas lesões agudas; um aumento do número de linfócitos T que expressam o antígeno linfocitário cutâneo CLA; um aumento da expressão dos receptores FcεRI nas células de Langerhans e células dendríticas; e alterações no sistema imunitário inato, nomeadamente uma diminuição da produção dos peptídeos antimicrobianos, a presença de um escasso número de neutrófilos na pele e alterações nos receptores de reconhecimento de padrões, que reconhecem padrões moleculares dos agentes patogénicos (Lourenço-Martins, 2010; Boguniewicz & Leung, 2011).

O papel da IgE na patogénese da DAc ainda necessita de ser esclarecido. Nos cães os níveis de IgE alérgeno-específica são mais sugestivos de doença cutânea alérgica do que os níveis totais de IgE. Porém, na DAc não se correlacionam necessariamente com a doença clínica (Pucheu-Haston et al. 2015a). Tem-se tornado evidente que a IgE constitui apenas um dos fatores envolvidos no desenvolvimento desta doença (Marsella et al., 2012).

Os queratinócitos parecem desempenhar um papel ativo na resposta imunitária cutânea após exposição aos alérgenos ambientais, influenciando a resposta de outras células do sistema imunitário (Pucheu-Haston et al., 2015c). Os queratinócitos produzem diversos mediadores inflamatórios que podem ser relevantes na fase de sensibilização e na perpetuação da DA, incluindo a quimiocina do timo regulada por ativação (TARC) que está envolvida na migração dos linfócitos T; e a linfopoetina do estroma tímico, TSLP, que induz as células dendríticas a promoverem uma resposta Th2. Aumentos na expressão destes mediadores foram demonstrados em modelos experimentais e na pele de cães atópicos (Pucheu-Haston et al., 2015c; Pucheu-Haston et al., 2015d).

Os mastócitos são uma fonte importante de mediadores pró-inflamatórios e pruriginosos, pré-sintetizados (por exemplo, a histamina) ou sintetizados *de novo*. Os mastócitos caninos apresentam receptores FcεRI com alta afinidade para as IgE, o que aumenta a sensibilidade da sua ativação em resposta aos alérgenos (Nuttall et al., 2013). A desgranulação dos mastócitos pode ser mediada por IgE alérgeno-específicas ou por outros mecanismos que não dependem das mesmas e contribui para a exacerbação e perpetuação da inflamação cutânea (Pucheu-Haston et al., 2015c).

As células dendríticas intervêm no processo inflamatório através da apresentação dos alérgenos aos linfócitos T. Está descrito que os cães atópicos apresentam um maior número de células dendríticas na epiderme e derme (Marsella, 2014). O ambiente em que estas células são ativadas, nomeadamente a exposição a mediadores inflamatórios e fatores microbianos, pode influenciar o tipo de resposta das células T que é originado (Marsella, 2014;

Pucheu-Haston et al., 2015c). Adicionalmente, nos cães atópicos a ligação das IgE alergénio-específicas ao recetor FcεRI das células de Langerhans aumenta a eficiência da apresentação dos alergénios (Nuttall et al., 2013).

Os linfócitos T tem um papel particularmente importante na fisiopatologia da DAc, na qual estão envolvidas as respostas Th2 e Th1 (Pucheu-Haston et al., 2015d). Os estudos em que se investigou o perfil de citocinas e quimiocinas na pele dos cães atópicos sugerem que diferentes citocinas predominam nas lesões agudas e nas lesões crónicas (tabela 1) (Nuttall et al., 2013). As citocinas de resposta Th2 (por exemplo, IL-4, IL-5, IL-13) estão envolvidas na fase de sensibilização e nas lesões agudas. Por sua vez, as citocinas de resposta Th1 (por exemplo, IFNγ) prevalecem nas lesões crónicas (Pucheu-Haston et al., 2015d). Parece existir uma progressão da inflamação mediada por uma resposta humoral (Th2) para inflamação crónica mediada por uma resposta celular (Th1) (Nuttall et al., 2013). A perpetuação destas respostas poderá resultar de uma falha na regulação do sistema imunitário, devida a alterações na função dos linfócitos T reguladores e das citocinas produzidas por essas células (particularmente o fator de transformação do crescimento β, TGFβ, e a IL-10) (Nuttall et al., 2013; Marsella, 2014). Ainda pouco se sabe sobre o papel destes linfócitos na DAc, mas estudos sugeriram uma diminuição da expressão do TGFβ na pele de cães atópicos, que pode ser consistente com a falta de tolerância aos alergénios (Marsella, 2014; Pucheu-Haston et al., 2015d).

Tabela 1: Citocinas e quimiocinas envolvidas nas lesões agudas e crónicas da DAc.

Citocinas e quimiocinas associadas às lesões cutâneas agudas na DAc	Citocinas e quimiocinas associadas às lesões cutâneas crónicas na DAc
IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 <i>MCP-1 (ou CCL-2)</i> <i>RANTES (ou CCL-5)</i> <i>TARC (ou CCL-17)</i>	IL-1β, IL-2, IL-12, IL-31, IFN-γ, TNFα CCL28

Tabela adaptada de Nuttall et al. (2013).

Legenda: IL, interleucina; IFN, interferão; *MCP-1*, *monocyte chemoattractant protein-1* (proteína quimiotática dos monócitos-1; *RANTES*, *regulated upon activation, normal T cell expressed* (quimiocina regulada por ativação e normalmente expressa por linfócitos T); *TARC*, *thymus and activation regulated chemokine* (quimiocina do timo regulada por ativação).

2.4. O papel dos alergénios

O Homem e o cão com DA estão frequentemente sensibilizados face aos mesmos alergénios (Pucheu-Haston, 2016). Os potenciais alergénios envolvidos na patogénese da DAc incluem ácaros do pó doméstico (*Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssinus*) e de

armazenamento (*Acarus siro* e *Tyrophagus putrescentiae*), pólenes de árvores, ervas e gramíneas, fungos (incluindo *Malassezia*), antígenos epidérmicos (Homem, cavalo, gato, cão) e de insetos (por exemplo, pulga), entre outros (Patel et al., 2008a; Lourenço-Martins, 2010; Marsella et al., 2012; Bizikova et al., 2015a). Atualmente considera-se que os alérgenos alimentares também podem desencadear crises agudas de DAc (Marsella & Girolomoni, 2009; Miller et al., 2013c; Pucheu-Haston et al., 2015a).

As principais vias de exposição alérgica na DAc são a via percutânea, a via inalatória e via oral (Marsella, 2006; Marsella et al., 2012). Em estudos realizados num modelo canino de DA, utilizando cães sensibilizados para ácaros do ambiente doméstico, foi possível induzir dermatite pruriginosa através de qualquer uma dessas vias de exposição, pelo que os autores sugerem que todas possam contribuir para a patogénese da doença (Marsella, 2006; Marsella & Girolomoni, 2009). Contudo, existem evidências científicas de que nos cães a via percutânea é a mais importante, o que pode explicar a distribuição lesional tipicamente presente nos casos de DAc, que afeta principalmente as regiões de contacto (face, pavilhões auriculares, extremidades podais e regiões ventrais do corpo) (Marsella, 2006; Marsella et al., 2012). Alguns estudos demonstraram a existência de hiperplasia das células de Langerhans na epiderme lesionada de cães atópicos, o que reforça a ideia da exposição a alérgenos que penetram a barreira cutânea. Adicionalmente, a descoberta da existência de disfunção da barreira cutânea na DAc também reforçou essa suposição (Marsella et al., 2012).

Estudos *in vitro* têm demonstrado que os ácaros do ambiente doméstico têm propriedades pró-inflamatórias e atividade proteolítica, podendo também contribuir para o agravamento da disfunção da barreira cutânea na DA, com aumento da permeabilidade epidérmica (Bizikova et al., 2015a).

2.5. O papel das infeções microbianas

A presença de infeções cutâneas, geralmente de natureza recorrente, é bastante comum em cães com DA e contribui de forma significativa para o agravamento do prurido, podendo inclusive desencadear crises em casos clínicos controlados (DeBoer & Marsella, 2001; Patel et al., 2008a; Marsella & Girolomoni, 2009; Santoro et al., 2015). Favrot e colaboradores (2010b) verificaram uma prevalência de infeções crónicas ou recorrentes numa população de cães com DAc, causadas por bactérias ou leveduras, na ordem dos 66% e 33%, respetivamente.

Estudos demonstraram que a aderência e colonização da pele por *Staphylococcus pseudointermedius* é maior em cães atópicos, em comparação com cães saudáveis (DeBoer & Marsella, 2001; Marsella et al., 2012; Santoro et al., 2015). Diversos fatores têm sido sugeridos para explicar este facto, tais como alterações na produção dos peptídeos antimicrobianos (como as β -defensinas e a catelicidinas) pelos queratinócitos e a produção

de moléculas de adesão (como a fibronectina) resultante de uma sobre-expressão de citocinas Th2 (Marsella et al., 2012). A colonização bacteriana pode resultar numa produção de ceramidases e proteases, que tendem a agravar a disfunção da barreira cutânea (Marsella et al., 2012). Além disso, os microrganismos podem ativar as células imunitárias e induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a perpetuação da inflamação cutânea (Santoro et al., 2015). Em cães atópicos com piodermite, demonstrou-se a presença de elevados níveis de IgE anti-estafilocócica, sugerindo que as bactérias também possam constituir potenciais alergénios (Santoro et al., 2015). Na DAh existe ainda evidência de que as exotoxinas produzidas por *Staphylococcus* spp podem atuar como superantígenos, promovendo uma ativação policlonal não específica de linfócitos T (DeBoer & Marsella, 2001). No cão, apesar de ter sido demonstrada a produção de exotoxinas por *S. pseudointermedius*, ainda não se estabeleceu se intervêm na patogénese da doença (Santoro et al., 2015). A levedura *Malassezia pachydermatis* também parece constituir um alergénio para alguns cães atópicos (Santoro et al., 2015). De facto, Nuttall e Halliwell (2001) evidenciaram que cães com DA apresentam títulos de anticorpos IgG e IgE anti-*Malassezia* significativamente mais elevados do que cães não atópicos. Além disso, o sobrecrecimento desta levedura também contribui para a inflamação cutânea, através da indução da produção de citocinas pró-inflamatórias (Santoro et al., 2015).

2.6. A fisiopatologia do prurido

O prurido é definido como a “sensação desagradável que provoca o desejo de coçar” e está tipicamente presente na DA (Buddenkotte & Steinhoff, 2010; Metz, Grundmann & Ständer, 2011; Marsella et al., 2012). Esta doença é caracterizada pela existência de prurido crónico associado a comportamentos de autotraumatismo, que no cão se manifestam por coçar, esfregar, lambear ou morder determinadas regiões corporais afetadas. Estes comportamentos causam lesões cutâneas que agravam o processo inflamatório, ao contribuírem para a estimulação do sistema imunitário cutâneo e libertação de mediadores pró-inflamatórios e indutores de prurido, estabelecendo-se um “ciclo vicioso” de prurido e autotraumatismo (Steinhoff et al., 2006; Metz et al., 2011).

Na DA, o prurido é desencadeado pela ativação das terminações dos nervos sensitivos cutâneos, localizadas na junção dermo-epidérmica e epiderme, sendo em Medicina Humana designado de pruriceptivo e distinguindo-se de outros tipos de prurido, nomeadamente o neuropático, o neurogénico e o psicogénico (Metz et al., 2011; Potenziari & Undem, 2012). A fisiopatologia do prurido pruriceptivo ainda não é totalmente conhecida, mas supõe-se que envolva uma interação entre as células residentes na pele (queratinócitos e mastócitos), as células imunitárias transitórias (linfócitos T e eosinófilos) e os nervos sensitivos cutâneos (Metz et al., 2011; Marsella et al., 2012; Sousa, 2015). O estímulo pruriginoso é induzido por

mediadores libertados por essas células, que ativam diretamente os recetores das terminações nervosas ou promovem a libertação de outras substâncias (por exemplo, de histamina pela desgranulação dos mastócitos) (Yosipovitch & Papoiu, 2008; Metz et al., 2011). A transmissão do sinal pruriginoso ao sistema nervoso central é realizada por fibras C aferentes e fibras A δ aferentes, cujos corpos celulares se localizam nos gânglios da raízes dorsais (Sousa, 2015). Ao nível do corno dorsal da medula espinal ocorre uma sinapse com neurónios secundários, que ascendem ao tálamo pelo trato espinotalâmico contralateral. Seguidamente, o estímulo é transmitido a áreas específicas do córtex cerebral sensorial onde a informação é processada, resultando na sensação de prurido (Carr, Torres, Koch & Reiter, 2009; Marsella et al., 2012; Potenziari & Undem, 2012; Sousa, 2015). As fibras nervosas cutâneas ativadas também libertam mediadores que podem modular a resposta das células imunitárias no decurso da inflamação, existindo provavelmente uma interação sinérgica entre o sistema imunitário (SI) e o sistema nervoso (SN) na patogénese das doenças cutâneas pruriginosas, particularmente na DA (Marsella et al., 2012).

Diversos mediadores do prurido têm sido investigados e caracterizados no Homem e nos animais, incluindo neuropéptidos, neutrotrofinas, proteases, prostanóides, opióides e citocinas (Metz et al., 2011). Os principais mediadores reconhecidos na DAh são a histamina, a triptase, as interleucinas IL-2, IL-4 e IL-31, a substância P, a acetilcolina, a serotonina, os agonistas dos recetores opióides- μ , o tromboxano A₂, a prostaglandina E₂, o leucotrieno B₄, o fator de crescimento neural (NGF), a neurotrofina-4 e a endotelina-1, entre outros (Yosipovitch & Papoiu, 2008; Buddenkotte & Steinhoff, 2010; Lee, 2016; Kido-Nakahara, Furue, Ulzii, & Nakahara, 2017).

Têm sido realizados ensaios experimentais para tentar induzir prurido nos cães, procurando-se investigar se os mediadores pruriginosos atualmente reconhecidos no Homem e nos roedores têm um efeito semelhante nestes. Num estudo realizado em cães da raça *Beagle*, a administração intradérmica de histamina, serotonina, triptase, substância P, leucotrieno B₄ e IL-2 não causou um aumento significativo do prurido (Carr et al., 2009). No entanto, os autores sugerem que são necessários mais estudos que investiguem o efeito da administração destes mediadores nos cães, antes de afirmar que não induzem prurido nestes animais. Além disso, também referem que é possível que estas substâncias possam contribuir para o prurido em doenças inflamatórias, em que o limiar de prurido pode estar reduzido, e propõem que o seu efeito seja investigado em cães com DA (Carr et al., 2009).

A histamina é o mediador mais estudado e a sua utilização em ensaios experimentais realizados no Homem fomentou a ideia de que parte da transmissão do prurido ocorresse por um subtipo de fibras C específicas “sensíveis à histamina” (Metz et al., 2011; Potenziari & Undem, 2012). No entanto, o seu papel como principal mediador do prurido na DA tem gerado controvérsia, visto que a administração intradérmica de histamina não induziu prurido

em cães e que não existem evidências conclusivas sobre a eficácia anti-histamínicos H1 no controlo desta doença (Marsella et al., 2012; Sousa, 2015).

A descoberta da IL-31 e de que a sua sobre-expressão em murganhos induzia prurido intenso e dermatite (Dillon et al., 2004) conduziu ao estudo do envolvimento desta citocina na fisiopatologia do prurido na DA. A IL-31 é uma citocina de resposta Th2, que se demonstrou ser preferencialmente expressa por linfócitos Th2 CD4+ e linfócitos T CLA+ na DAh (Bilsborough et al., 2006). Esta interleucina liga-se a um recetor heterodimérico, constituído pela subunidade α da IL-31 e pela subunidade β da oncostatina M (Zhang, Putheti, Zhou, Liu & Gao, 2008; Gonzales et al., 2013). Subsequentemente ocorre a transdução do sinal através da ativação de cascatas de sinalização, nomeadamente a via Janus cinase-proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição (JAK-STAT), a via das proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPK) e a via da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) (Gonzales et al., 2013). Os recetores da IL-31 foram encontrados em diversas células, entre as quais queratinócitos, macrófagos e eosinófilos (Bilsborough et al., 2006; Gonzales et al., 2013). Também foi identificada a sua presença em neurónios dos gânglios das raízes dorsais de murganhos, seres humanos e cães, sugerindo que a IL-31 pudesse desencadear o prurido diretamente nas fibras nervosas periféricas (Bando, Morikawa, Komori & Senba, 2006; Gonzales et al., 2013; Pucheu-Haston et al., 2015d).

No Homem, verificou-se que os níveis séricos de IL-31 estão aumentados em doenças cutâneas pruriginosas, comparativamente a doenças não pruriginosas, e que no caso da DAh se correlacionam com a sua gravidade (Sonkoly et al., 2006; Gonzales et al., 2013). Na epiderme de doentes com DAh também foi identificado um aumento da expressão da IL-31 e da subunidade α do recetor desta citocina (Gonzales et al., 2013; Lee, 2016).

Recentemente foram publicados estudos que atribuem um papel importante à IL-31 no prurido canino e que impulsionaram o desenvolvimento de novas terapêuticas antipruriginosas mais direcionadas, que controlam o prurido por inibição da função da IL-31 (oclitinib) ou sua neutralização (administração de anticorpo monoclonal anti-IL31 canina) (Zoetis, 2016a, 2016b). A administração de IL-31 recombinante canina (cIL-31) pelas vias intradérmica, subcutânea e endovenosa, em cães de raça *Beagle*, causou um aumento dos episódios de prurido (Gonzales et al., 2013). No mesmo estudo, níveis séricos de IL-31 foram detetáveis em 57% de uma amostra de cães com DAc (127/223) (Gonzales et al., 2013). Posteriormente, Gonzales e colaboradores (2016) desenvolveram um modelo canino de prurido agudo induzido pela administração de IL-31, que permitiu avaliar a rapidez de ação e eficácia de fármacos antipruriginosos (prednisolona, dexametasona e oclitininib). Em paralelo, num modelo canino de DAc aguda induzido pela sensibilização a ácaros do ambiente doméstico, a análise de fragmentos cutâneos revelou uma sobre-expressão do gene da IL-31 e de outras citocinas, de proteases, de enzimas envolvidas na síntese dos leucotrienos e do *NGF*, sendo

provável, segundo os autores, que o prurido resulte da ação combinada de múltiplos mediadores (Olivry et al., 2016).

Além da indução direta de prurido por estimulação das terminações nervosas periféricas, certos mediadores podem atuar de forma indireta através de alterações a nível cutâneo. Na DAh demonstrou-se que alguns doentes apresentam níveis plasmáticos do fator *NGF* significativamente elevados, que possam contribuir para uma maior densidade de fibras sensitivas cutâneas e persistência de prurido crónico e intenso nesta doença (Metz et al., 2011).

Por outro lado, a estimulação crónica dos neurorecetores pelos mediadores pode reduzir o limiar de estimulação dos mesmos e a transmissão do estímulo pruriginoso, pelas fibras nervosas sensitivas, ocorrer mais rapidamente, designando-se este processo por sensibilização periférica. Também está descrito que nas doenças pruriginosas crónicas possa existir sensibilização a nível central, com um aumento da sensibilidade aos estímulos pruriginosos (*hyperkinesis*) ou com estímulos normalmente não pruriginosos (por exemplo, tocar na pele) a desencadearem prurido (*allokinesis* ou *itchy skin*) (Yosipovitch & Papoiu, 2008; Metz et al., 2011; Miller et al. 2013a).

2.7. A teoria atual da fisiopatologia da DAc

A teoria atualmente aceite sobre a fisiopatologia da DAc baseia-se nos conhecimentos que foram sendo adquiridos em estudos realizados no cão e no Homem. De uma forma resumida, a doença inicia-se com a exposição percutânea e entrada dos alergénios através da epiderme, que é facilitada por uma disfunção da barreira cutânea. Na epiderme, as células de Langerhans captam, fagocitam e processam os alergénios, exibindo os seus epítopos à superfície celular através de moléculas do complexo maior de histocompatibilidade de classe II. As células de Langerhans migram então para os nódulos linfáticos regionais onde apresentam esses epítopos a linfócitos T-*helper* (Th0). A apresentação antigénica resulta na ativação desses linfócitos e no desenvolvimento de uma resposta Th2. Por sua vez, os linfócitos Th2 produzem citocinas, tais como a IL-4 e a IL-13, que estimulam os linfócitos B a diferenciarem-se em plasmócitos e produzirem IgE alergénio-específicas. Paralelamente, os queratinócitos e as células imunitárias produzem quimiocinas que induzem a migração dos linfócitos Th2 ativados para a derme, por exemplo a quimiocina do timo regulada por ativação (TARC). As IgE alergénio-específicas também entram na circulação sanguínea e alcançam a pele, onde se ligam a células que expressam recetores Fcε à superfície, nomeadamente as células de Langerhans e os mastócitos. Estes eventos constituem o processo de sensibilização aos alergénios (figura 4) (Marsella et al., 2012).

Figura 4: Sensibilização aos alérgenos na DAC.

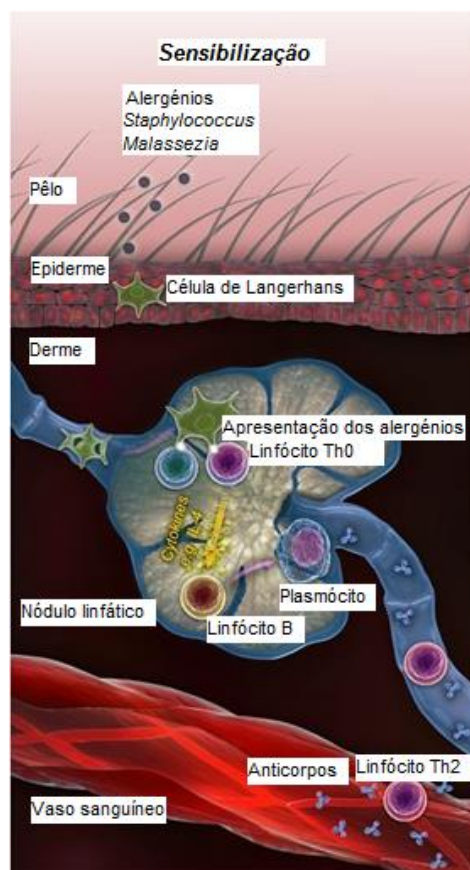


Imagem reproduzida com autorização de Marsella et al. (2012), da AVMA e da Zoetis.

A progressão da doença acontece quando de uma nova exposição aos mesmos alérgenos a que organismo montou anteriormente a resposta de hipersensibilidade. Nesta fase, as células de Langerhans, já munidas de IgE alérgénio-específicas na sua superfície, captam os alérgénios, migram para a derme e apresentam-nos a linfócitos Th0, continuando a desenvolver-se uma resposta Th2. Os alérgénios também se ligam às IgE específicas presentes na superfície dos mastócitos da derme e induzem a sua desgranulação, com libertação de mediadores pró-inflamatórios (por exemplo, a histamina, a serotonina e a substância P) e citocinas (por exemplo, o fator quimiotático de eosinófilos). Subsequentemente ocorre um afluxo de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos Th2 para a derme. Com a desgranulação dos eosinófilos são libertados mediadores que causam danos na derme e epiderme. Adicionalmente, os linfócitos Th2 libertam mediadores pró-inflamatórios e pruriginosos (por exemplo, a IL-31, que ativa os neurónios sensitivos cutâneos induzindo prurido). Deste modo, surge um quadro clínico de prurido e inflamação cutânea, que se agrava por comportamentos de autotraumatismo. Estes, juntamente com as toxinas microbianas de *Staphylococcus* sp e *Malassezia* sp e os alérgénios ambientais, ativam os queratinócitos e outras células do sistema imunitário inato, que libertam citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, a IL-12) e quimiocinas, direcionando os linfócitos Th0 numa resposta Th1. Por seu

lado, os linfócitos Th1 ativados produzem outras citocinas, como o interferão (IFN)- γ , que promove a ativação e diferenciação dos monócitos em macrófagos. Os queratinócitos, os monócitos e os mastócitos ativados produzem mais citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo o fator de necrose tumoral (TNF)- α , que aumenta a expressão da seletina-P e seletina-E nas células endoteliais, recrutando mais leucócitos para a pele. Com a progressão da doença, acentua-se a disfunção da barreira cutânea e há uma maior penetração de alérgenos ambientais e toxinas microbianas, que induzem uma liberação contínua de citocinas, quimiocinas e neuromediadores (figura 5). Todos estes eventos pró-inflamatórios persistem na DAC devido a uma falha nos mecanismos de regulação negativa, perpetuando-se, assim, o prurido e a inflamação cutânea (Olivry et al., 2010a; Marsella et al., 2012).

Figura 5: Representação dos eventos pró-inflamatórios e interação entre o SI e o SN no ciclo do prurido e inflamação presente na DAC.

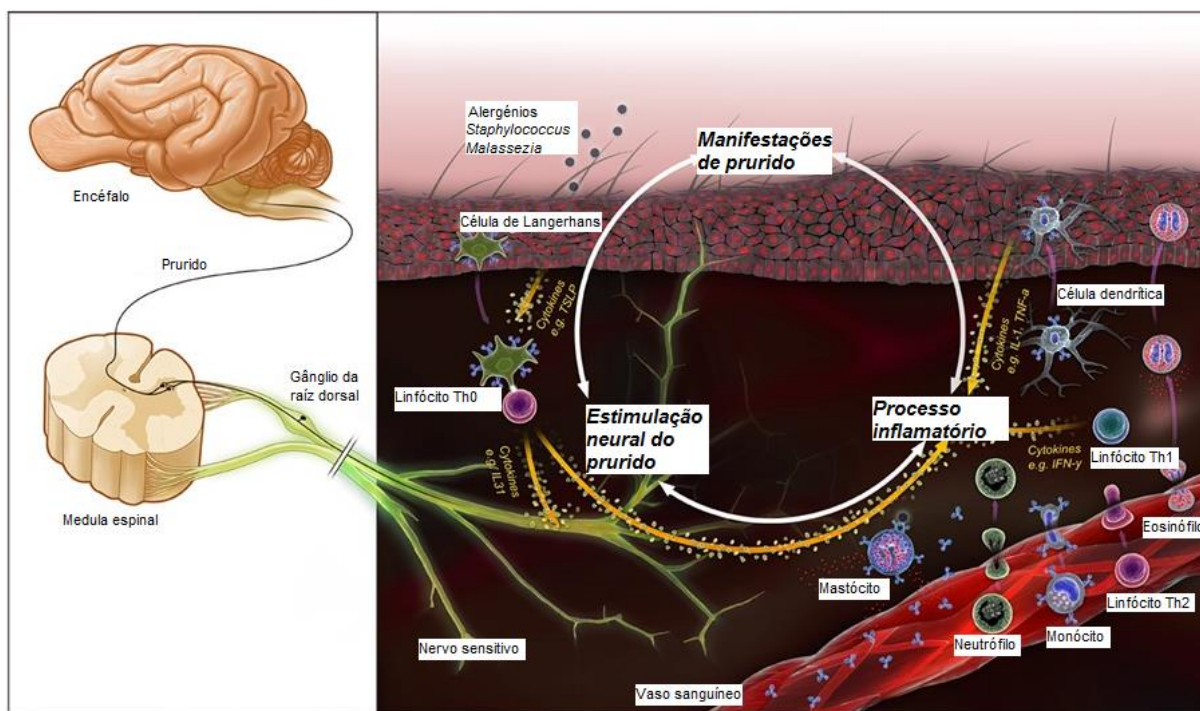


Imagem reproduzida com autorização de Marsella et al. (2012), da AVMA e da Zoetis.

3. Manifestações clínicas

3.1. Idade de início dos sinais clínicos

A maioria dos cães com dermatite atópica começa a manifestar os sinais clínicos da doença antes dos 3 anos de idade (Bizikova et al., 2015b). A idade típica de aparecimento dos primeiros sinais é entre os 6 meses e os 3 anos, sendo menos comum que surjam antes dos 6 meses ou após os 7 anos de idade (Griffin & DeBoer, 2001). Porém, cães com idade mais avançada podem ocasionalmente desenvolver a doença (Miller et al., 2013c).

A idade em que se iniciam os sinais clínicos de DAC pode ser determinada por diversos fatores, incluindo a raça e a região geográfica onde o animal reside (Miller et al., 2013c). Num estudo sobre os fenótipos da DAC associados à raça, os autores verificaram que os cães das raças Bouledogue francês e *Shar-pei* parecem desenvolver os sinais clínicos numa idade mais precoce do que outras raças (Wilhem, Kovalik & Favrot, 2010). O aparecimento de DAC numa idade avançada pode dever-se à alteração da carga alérgica ambiental, por exemplo, quando ocorre a deslocação para uma região geográfica com clima mais quente e maior quantidade de pólenes no ambiente, ou quando há exposição a novos alérgenos ambientais (Patel et al., 2008a; Miller et al., 2013c).

3.2. Predisposição de raça

Desde há muito que se considera a existência de predisposição de raça na DAC (Griffin & DeBoer, 2001; Sousa & Marsella, 2001). No entanto, a incidência da doença em determinadas raças pode variar em diferentes regiões geográficas e na mesma região ao longo do tempo, dependendo do fundo (*pool*) genético local e da popularidade das raças caninas (Griffin & DeBoer, 2001; Jaeger et al., 2010; Bizikova et al., 2015b).

As raças reconhecidas, em diversos estudos, como tendo maior predisposição para o desenvolvimento da doença incluem: *Airedale Terrier*, *American Staffordshire Terrier*, *Basset Hound*, *Beagle*, *Beauceron*, *Bichon Frisé*, *Boston Terrier*, *Bulldog* inglês, Bouledogue francês, Boxer, *Bull Terrier*, *Cairn Terrier*, Cão da Dalmácia, Cão de Pastor alemão, Cão da Serra da Estrela, *Cavalier King Charles Spaniel*, *Chesapeake Bay Retriever*, *Chow Chow*, *Cocker Spaniel*, Dogue alemão, *Fox Terrier*, *Golden Retriever*, *Gordon Setter*, *Husky* Siberiano, *Jack Russell Terrier*, *Lhasa Apso*, *Old English Sheepdog*, *Poodle*, *Pug*, Retriever do Labrador, *Schnauzer* Miniatura, *Scottish Terrier*, *Sealyham Terrier*, *Setter* inglês, *Setter* irlandês, *Shih Tzu*, *Shar-Pei*, *Silky Terrier*, *Soft Coated Wheaten Terrier*, *Staffordshire Bull Terrier*, *Viszla*, *West Highland White Terrier (WHWT)*, *Wire Haired Fox Terrier* e *Yorkshire Terrier* (Griffin & DeBoer, 2001; Sousa & Marsella, 2001; Jaeger et al., 2010; Lourenço-Martins, 2010; Miller, Griffin, & Campbell, 2013a; Saito & Rhoads, 2015). Entre estas destacam-se as raças Boxer, Bouledogue francês, Cão de Pastor alemão, *Cocker Spaniel*, *Golden Retriever*, Retriever do Labrador e *WHWT*, como sendo as mais comumente afetadas (Bizikova et al., 2015b).

Porém, a doença também surge em cães sem raça determinada (Saito & Rhoads, 2015).

Considerando que em determinada região geográfica pode existir um fundo (*pool*) genético subjacente à predisposição de raça para o desenvolvimento da doença, a medida de evitar a utilização dos cães afetados em reprodução poderá, teoricamente, contribuir para uma diminuição da incidência da DAC em certas raças a nível regional (Jaeger et al., 2010; Lourenço-Martins, 2010).

3.3. Predisposição de gênero

De um modo geral considera-se que não existe predisposição de gênero na DAc (Favrot et al., 2010b; Bizikova et al., 2015b). Contudo, um estudo de Wilhem e colaboradores (2010) sugeriu que possam existir exceções relacionadas com a raça, tendo os autores verificado que a DAc surgia com maior frequência em fêmeas da raça Boxer e machos da raça *Golden Retriever*.

3.4. Sazonalidade

Inicialmente, os sinais clínicos de DAc podem ser sazonais ou perenes, dependendo dos alergénios aos quais os cães estão sensibilizados e do ambiente onde o animal vive (Griffin & DeBoer, 2001; Olivry et al., 2010a). Os sinais sazonais podem ser associados a sensibilização a pólenes, enquanto os não sazonais podem resultar, por exemplo, de sensibilização a ácaros do ambiente doméstico e/ou alergénios alimentares (Nuttall, Harvey & McKeever, 2009b; Bizikova et al., 2015b; Hensel, Santoro, Favrot, Hill & Griffin, 2015).

A sazonalidade pode ser característica da fase inicial da doença, mas com a sua progressão a maioria dos cães passa a exibir sinais clínicos ao longo do ano. Contudo, em cães com quadro clínico perene podem observar-se exacerbações sazonais dos sinais clínicos. Exemplificando, um cão que apresente hipersensibilidade a ácaros domésticos e pólenes pode manter-se controlado durante os meses em que não há polinização, apesar de continuar exposto aos alergénios dos ácaros, mas manifestar uma exacerbação dos sinais clínicos quando a carga alérgica polínica aumenta (Griffin & DeBoer, 2001; Marsella & Sousa, 2001; Favrot, 2009; Favrot et al., 2010b; Miller, et al., 2013c; Bizikova et al., 2015b).

3.5. Sinais clínicos

O prurido é o sinal clínico mais comum em cães com DA, de modo que a sua ausência praticamente exclui esta doença (Favrot, 2009; Bizikova et al., 2015b). Este sinal manifesta-se clinicamente por comportamentos que incluem esfregar ou coçar a face, coçar os pavilhões auriculares e a região abdominal ventral e lamben ou morder as extremidades podais e outras regiões corporais. Outros sinais, como a coloração acastanhada do pelo, por ação da saliva, e a evidência de lesões cutâneas, nomeadamente escoriações e alopecia, também são indicativos de que o animal apresenta prurido (Favrot, 2009).

Na fase inicial da doença, o prurido pode preceder o aparecimento das lesões cutâneas (*pruritus sine materia*) ou surgir associado a lesões cutâneas primárias, nomeadamente eritema, máculas eritematosas, manchas e pequenas pápulas (Olivry et al., 2010a; Bizikova et al., 2015b; Hensel et al., 2015).

O grau de prurido, manifestado pelo animal, pode variar de muito ligeiro a extremamente grave e ser determinado com recurso a escalas desenvolvidas para avaliar o prurido canino, que

serão abordadas adiante (Hill, Lau, & Rybníček, 2007; Plant, 2007; Nuttall et al., 2009b). Quando o prurido é ligeiro pode passar despercebido aos tutores, mas, à medida que a doença progride, a sua gravidade tende a aumentar (Favrot, 2009; Marsella & Girolomoni, 2009).

Com a progressão da doença é comum observarem-se, além do típico eritema, lesões cutâneas secundárias a autotraumatismo e inflamação crônica, que incluem escoriações, alopecia auto-induzida, liquenificação e hiperpigmentação (anexo 2). Adicionalmente, podem surgir lesões associadas a sobrecrecimento ou infecções microbianas, frequentemente causadas por *Staphylococcus pseudointermedius* e/ou *Malassezia pachydermatis* (Griffin & DeBoer, 2001; Patel et al., 2008a; Marsella & Girolomoni, 2009; Nuttall et al., 2009b; Olivry et al., 2010a; Miller et al., 2013c; Bizikova et al., 2015b; Hensel et al., 2015). O aparecimento de pápulas, pústulas, crostas, colaretes epidérmicos, seborreia e alopecia multifocal é sugestivo da presença de infecção bacteriana, enquanto a presença de odor “a ranço”, seborreia oleosa, eritema, liquenificação, hiperpigmentação e alopecia pode ser indicativa de sobrecrecimento de *Malassezia* (Patel et al., 2008a; Favrot, 2009; Nuttall et al., 2009b).

A ocorrência de otite externa crônica ou recorrente também é frequente nestes doentes (Griffin & DeBoer, 2001; Nuttall et al., 2009b; Favrot et al., 2010b). Inclusivamente, pode constituir o primeiro sinal clínico de DAC, tal como verificado em 43% dos cães incluídos no estudo de Favrot et al. (2010b).

Outras lesões cutâneas menos comuns, que podem estar presentes na DAC, incluem urticária, dermatite húmida aguda (*hot spots*), hiperhidrose, fístulas interdigitais e seborreia oleosa (Favrot et al., 2010b; Bizikova et al., 2015b). Num estudo realizado por Wilhem et al. (2010), estas lesões foram mais evidentes em certas raças de cães, nomeadamente, urticária na raça Boxer, fístulas interdigitais na raça *Retriever* do Labrador, dermatite piotraumática nas raças Cão de Pastor alemão, *Golden Retriever* e *Retriever* do Labrador e seborreia oleosa associada a hiperhidrose nas raças *West Highland White Terrier* e Cão de Pastor alemão.

A distribuição do prurido e lesões cutâneas na DAC pode ser localizada (figura 6) ou generalizada e é variável entre os animais afetados, dependendo provavelmente dos alérgenos envolvidos, da raça, da cronicidade da doença e dos fatores que desencadeiam as crises (por exemplo, infestações por pulgas ou infecções microbianas secundárias) (Nuttall et al., 2009b; Wilhem et al., 2010; Olivry et al., 2010a). As áreas corporais mais frequentemente afetadas incluem a região periocular, o focinho (particularmente a região perilabial), a face côncava dos pavilhões auriculares, a região cervical ventral, as axilas, as regiões abdominal ventral e inguinal, as zonas flexurais e mediais dos membros, as extremidades podais (zonas dorsal e palmar/plantar e espaços interdigitais), a zona ventral da cauda e o períneo (figura 6; anexo 2) (Marsella & Girolomoni, 2009; Nuttall et al., 2009b; Olivry et al., 2010a; Miller et al., 2013c; Hensel et al., 2015).

Wilhem e colaboradores (2010) verificaram que algumas raças desenvolvem lesões cutâneas em áreas corporais específicas, como exemplificado na tabela 2. As raças Cão de Pastor alemão e *WHWT* foram as que apresentaram com maior frequência uma distribuição generalizada dos sinais clínicos, por oposição a outras raças que exibiram um fenótipo bastante localizado. Além disso, certas raças podem apresentar sinais clínicos de DAC em áreas menos comuns, como por exemplo, a região dorsolombar nas raças *WHWT* e *Shar-pei* (Wilhem et al., 2010).

Figura 6: Distribuição do prurido e lesões cutâneas na dermatite atópica canina.

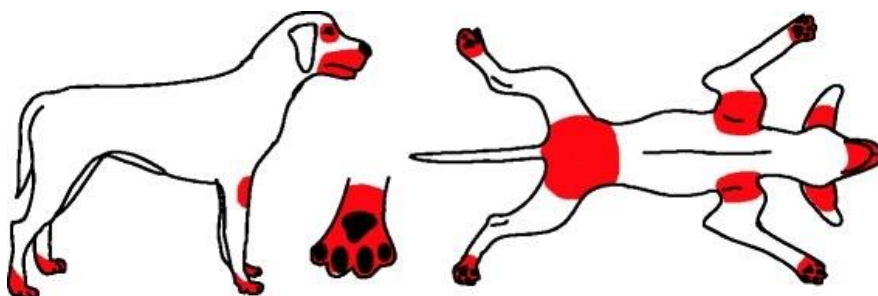


Imagem reproduzida com autorização de Hensel et al. (2015) e da BioMed Central.

Tabela 2: Áreas corporais mais frequentemente afetadas em determinadas raças de cães com DA.

Dálmata	Região perilabial
Bouledogue francês	Axilas, região periocular e zonas flexurais dos membros
Cão de Pastor alemão	Cotovelos, membros posteriores e região torácica; ou distribuição generalizada
<i>Shar-pei</i>	Região torácica, membros posteriores, zonas flexurais dos membros e região dorsolombar
<i>WHWT</i>	Região dorsolombar, extremidades podais, zonas flexurais dos membros, região perilabial, face e região genital; ou distribuição generalizada

Adaptado de Wilhem et al. (2010).

Os cães com DAC podem também exibir outros sinais clínicos concomitantemente ao quadro clínico dermatológico, nomeadamente conjuntivite e/ou rinite alérgica, apesar de serem menos comuns (Griffin & DeBoer, 2001; Marsella & Girolomoni, 2009; Lourenço-Martins, 2010; Lourenço-Martins et al., 2011; Bizikova et al., 2015b).

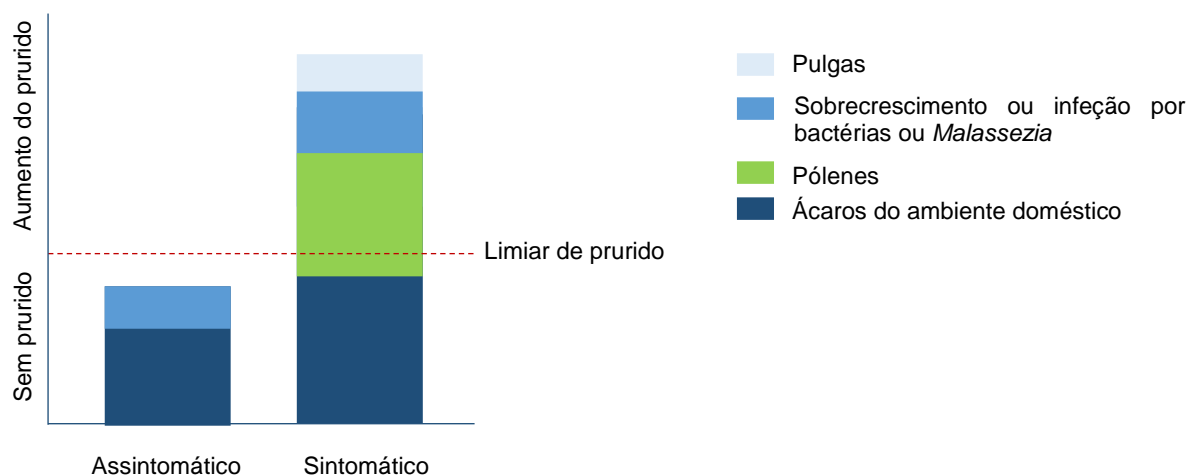
O quadro clínico presente na DAC *sensu stricto* é clinicamente indistinguível do que surge na dermatite do tipo atópico, na DA induzida por alimentos e nas reações cutâneas adversas de origem alimentar (RCAOA) (Favrot et al., 2010b).

3.5.1. Limiar de prurido, somatório de efeitos e limiar de manifestações clínicas

Para compreender o desenvolvimento das manifestações clínicas na DAc há muito que se recorre aos conceitos teóricos de limiar de prurido e limiar de manifestações clínicas de DA (Marsella & Sousa, 2001).

O conceito de limiar de prurido sugere que cada animal seja capaz de tolerar alguns estímulos pruriginosos, até determinado limiar, sem manifestar prurido. Porém, quando no mesmo indivíduo estão presentes múltiplos estímulos pruriginosos (por exemplo colonização por bactérias ou leveduras, ectoparasitas, etc.) e o seu limiar de tolerância é excedido, o prurido surge, resultando do somatório de efeitos de diferentes doenças (figura 7) (Marsella & Sousa, 2001; Miller et al., 2013c). O limiar de prurido é variável entre indivíduos (Lourenço-Martins, 2010; Miller et al., 2013c; Halliwell, 2016).

Figura 7: Representação gráfica do conceito de limiar de prurido.



Inspirado em Lourenço-Martins (2010) e Patel, Forsythe & Smith (2008b).

Legenda: este indivíduo começa a manifestar prurido quando a carga alérgica aumenta e o somatório de efeitos dos estímulos pruriginosos ultrapassa o seu limiar de tolerância.

O conceito de limiar para desenvolvimento de sinais clínicos de DA relaciona-se com a carga alérgica (Marsella & Sousa, 2001). Esta depende de vários fatores, tais como o clima, a estação do ano, o ambiente e a localização geográfica onde o animal vive (Patel et al., 2008a). Segundo este conceito, em cães com DA não complicada expostos a uma baixa carga alérgica não se observam sinais clínicos, enquanto que uma elevada carga alérgica resulta em doença clínica (Marsella & Sousa, 2001). Assim sendo, cada indivíduo tolera uma certa carga alérgica, mas se esta aumentar e o limiar de tolerância for excedido surgem manifestações clínicas da doença (Nuttall et al., 2009b). A presença concomitante de outras doenças de origem alérgica, tais como RCAOA ou dermatite alérgica à picada da pulga

(DAPP), em cães com DAC é um exemplo de situação em que a carga alérgica aumenta e os sinais clínicos se exacerbam (Marsella & Sousa, 2001; Nuttall et al., 2009b).

Estes conceitos teóricos têm implicações importantes no manejo de cães com DA, na medida em que ao controlar outras alergias e infecções cutâneas secundárias, se removem os estímulos adicionais, podendo manter alguns animais no limiar da doença clínica (Marsella & Sousa, 2001).

3.5.2. Classificação da gravidade do prurido

O grau de prurido, apesar de ser um parâmetro subjetivo e difícil de avaliar, deve ser sistematicamente determinado nas consultas de dermatologia, durante a realização da anamnese, podendo ter importância no diagnóstico da doença dermatológica e na monitorização do tratamento. Além disso, a classificação da gravidade do prurido é uma medida frequentemente utilizada nos estudos clínicos realizados na área da dermatologia veterinária, particularmente quando o objetivo é avaliar a eficácia dos fármacos antipruriginosos (Hill et al., 2007).

Na literatura são referidos variados métodos subjetivos de avaliação do prurido nos cães, designadamente escalas de classificação numérica (por exemplo, de 0-5, 0-10 ou escalas percentuais), escalas descritivas de gravidade ou comportamento e escalas visuais analógicas (VAS). Hill e colaboradores (2007) desenvolveram e validaram uma escala de classificação da gravidade do prurido melhorada, que resultou da combinação da escala visual analógica com as escalas descritivas de gravidade e comportamento. Esta escala é constituída por uma linha vertical ao longo da qual são apresentadas seis descrições sobre a gravidade do prurido, a frequência com que se manifesta e se afeta o sono e outras atividades diárias do cão, tais como a alimentação e o passeio. Os tutores são solicitados a assinalar uma marca nessa linha que represente o nível que atribuem ao prurido do seu cão. De seguida, sobrepõe-se uma folha com transparência que contém a mesma escala graduada de 0 a 10, permitindo determinar um valor de prurido, sendo 0 um cão sem prurido e 10 um cão com prurido extremamente grave e quase contínuo, que não cessa independentemente do que esteja a acontecer ao seu redor (inclusive no momento da consulta). Os autores estabeleceram que o intervalo entre 0 e 1,9 corresponde a um grau de prurido “normal”, com episódios muito ligeiros e ocasionais, em que se enquadram cães com um grau de prurido muito ligeiro que é idêntico ao dos cães saudáveis (Rybníček, Lau-Gillard, Harvey & Hill, 2009).

Num estudo realizado no Homem por Bringhurst e colaboradores (2004), os autores verificaram que as medidas subjetivas de avaliação do prurido não se correlacionaram de forma significativa com as medidas objetivas, nomeadamente na avaliação do prurido noturno, podendo existir um erro associado à forma como as pessoas interpretam as escalas que lhes

são apresentadas. Os autores sugerem que é possível que os doentes nem sempre saibam como classificar o grau com que a doença afeta a sua vida. Estes dados levam-nos a supor que o viés associado à avaliação do grau de prurido dos animais pelos seus tutores seja relevante e possa resultar de uma dificuldade e insegurança com a utilização destas escalas.

3.5.3. Classificação da extensão e gravidade das lesões cutâneas

A classificação da extensão e gravidade das lesões cutâneas na DAc é realizada, à semelhança da DAh, com recurso a escalas que foram desenvolvidas e validadas para uniformizar a avaliação da gravidade clínica da doença, permitindo a sua comparação entre diferentes cães na prática clínica e entre estudos clínicos (Lourenço-Martins, 2010; Olivry et al., 2014). Estas escalas são úteis, inclusivamente, em ensaios clínicos que testem a eficácia das intervenções terapêuticas no maneio desta doença (Olivry et al., 2014).

Presentemente, as duas escalas validadas e aprovadas pelo Grupo de Trabalho Internacional que se dedica ao estudo da DAc (atualmente designado *International Committee on Allergic Diseases of Animals* - ICADA), são o *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index-4* (CADESI-4) e o *Canine Atopic Dermatitis Lesion Index* (CADLI) (Plant, Gortel, Kovalik, Polissar & Neradilek, 2012; Olivry et al., 2014).

O CADESI-4 é uma escala de avaliação subjetiva de 20 regiões corporais pré-definidas, comumente afetadas em cães com DA, que são classificadas quanto à existência de eritema, liquenificação, escoriações e/ou alopecia através da atribuição de um valor para cada tipo de lesão, que varia de 0 (ausente) a 3 (grave). A soma das pontuações permite obter uma pontuação máxima de 180 e com base no valor do CADESI-04 é possível atribuir uma categoria de gravidade da DAc, nomeadamente: cães normais ou DA em remissão < 10; DA ligeira a variar entre 10-34; DA moderada a variar entre 35-59; e DA grave ≥ 60 (Olivry et al., 2014). Por sua vez, o CADLI é uma escala mais curta e rápida de utilizar, que avalia apenas 5 regiões corporais, estando algumas agrupadas, quanto à presença de eritema, escoriações e erosões e alopecia, liquenificação e hiperpigmentação. O valor atribuído a cada um dos dois grupos de lesões varia entre 0 (sem lesões) e 5 (lesões graves e extensas), podendo obter-se uma pontuação máxima de 50 (Plant et al., 2012).

4. Diagnóstico

O diagnóstico da DAc pode ser difícil de realizar, pois os sinais clínicos não são patognomónicos da doença e a apresentação clínica pode ser variável, dependendo da raça, da cronicidade da doença, da extensão das lesões e da presença de infeções microbianas secundárias e de outros fatores que desencadeiem as crises (Favrot et al., 2010b; Hensel et al., 2015). Além disso, os cães com DAc estão mais predispostos ao desenvolvimento de outras dermatites de origem alérgica, nomeadamente RCAOA, DAPP e dermatite por

contacto, que, tal como as infeções cutâneas secundárias, podem coexistir no mesmo doente e contribuir para a diversificação da apresentação clínica, complicando o diagnóstico da doença primária (DeBoer & Hillier, 2001; Miller et al., 2013c).

O diagnóstico desta doença é sobretudo clínico e efetuado com base na anamnese (idade de início dos sinais clínicos, raça, sazonalidade, presença inicial de *pruritus sine materia*, história de prurido responsivo ao tratamento com glucocorticoides e de infeções cutâneas crónicas ou recorrentes), nos sinais clínicos observados ao exame dermatológico e após exclusão cuidadosa de outras doenças cutâneas com apresentação clínica semelhante ou sobreponível à DAC, nomeadamente as que sejam pruriginosas (Favrot, 2009; Miller et al., 2013c; Griffin, 2014; Hensel et al., 2015; Favrot, 2016).

A abordagem no diagnóstico de casos de prurido crónico deve ser sistemática (anexo 3) e incluir o despiste de doenças cutâneas causadas por ectoparasitas (pulgas, ácaros ou piolhos), infeções microbianas, dermatites de origem alérgica e doenças neoplásicas (Hensel et al., 2015).

Tendo em conta as manifestações clínicas da DAC, os principais diagnósticos diferenciais a considerar incluem as RCAOA, a DAPP, a sarna sarcóptica, a dermatite por contacto, a piodermite por *Staphylococcus* e a dermatite por *Malassezia*. Dependendo da idade e apresentação clínica individual, outras causas a excluir são a pediculose, a queiletielose, a demodicose, a hipersensibilidade à picada de insetos e o linfoma cutâneo, entre outras (DeBoer & Hillier, 2001; Favrot, 2009; Miller et al., 2013c; Hensel et al., 2015; Favrot, 2016). Nesta lista de diagnósticos é de destacar as RCAOA, cujo quadro clínico pode ser indistinguível da DAC.

Na DA induzida por alimentos, os cães apresentam sinais clínicos de DA associados a sensibilização a alérgenos alimentares, além dos ambientais, com resposta positiva a despiste de causa alimentar, diferenciando-se de casos de DAC *sensu stricto* ou de dermatite do tipo atópico (Favrot et al., 2010b; Pucheu-Haston et al., 2015a). As RCAOA e a DA induzida por alimentos não constituem, necessariamente, a mesma doença, visto que as primeiras também incluem reações cutâneas não imunomediadas (Pucheu-Haston et al., 2015a).

Dependendo do padrão lesional e para excluir os diagnósticos diferenciais mais prováveis e os fatores que compliquem o quadro clínico, além de um exame clínico detalhado, devem realizar-se raspagens cutâneas superficiais e profundas, tricograma, citologias cutâneas (incluindo auriculares) e, eventualmente, cultura bacteriana. A biópsia cutânea não tem grande utilidade no diagnóstico da DAC, uma vez que, em geral, as características histopatológicas da pele de cães atópicos não são específicas da doença. Porém, nalguns casos, pode ser indicada para excluir outras doenças pruriginosas, como por exemplo o linfoma cutâneo (Favrot, 2016).

O tratamento com medicamentos antiparasitários é útil na exclusão de DAPP, sarna sarcóptica ou outras ectoparasitoses (Griffin, 2014; Hensel et al., 2015). Para despistar causa alimentar, o ICADA recomenda a realização de um teste de eliminação com uma dieta caseira ou comercial, baseada em ingredientes com os quais o animal nunca tenha contactado ou proteína hidrolisada e dada em exclusividade, durante no mínimo 8 semanas, seguido de um teste de provocação com a dieta habitual. Se a remissão dos sinais clínicos for completa, o diagnóstico de RCAOA é provável. Contudo, se não se verificar remissão dos sinais ou se esta for apenas parcial, é de considerar o diagnóstico de DAc ou DA induzida por alimentos (Hensel et al., 2015).

Existe consenso de que os testes alergológicos (testes intradérmicos ou serológicos para deteção de IgE alérgico-específica), não devem ser utilizados com o propósito de diagnosticar a DAc. Esta recomendação é fundamentada na evidência de reações positivas aos testes em animais clinicamente normais, bem como resultados negativos em animais com quadro clínico compatível com DAc (cães com dermatite do tipo atópico ou DA induzida por alimentos). Nesse sentido, os testes alergológicos devem ser realizados somente após o diagnóstico inicial de DAc, para identificar e seleccionar os alérgenos aos quais o animal está sensibilizado com o intuito de realizar imunoterapia alérgico-específica, bem como para distinguir casos de DAc e de dermatite do tipo atópico (DeBoer & Hillier, 2001; Favrot, 2009; Olivry et al., 2010a; Griffin, 2014; Hensel et al., 2015; Favrot, 2016; Halliwell, 2016).

4.1. Critérios clínicos

A aplicação de critérios clínicos, conhecidos como “critérios de Favrot”, é uma ferramenta útil no diagnóstico da DAc, ao auxiliar os médicos veterinários na interpretação da anamnese e manifestações clínicas dos cães afetados (Hensel et al., 2015).

Favrot e colaboradores (2010b) propuseram duas listas de critérios (tabela 3), seleccionadas numa amostra numerosa de cães com DA e geograficamente bem distribuída. A satisfação de 5 critérios de cada lista foi associada a uma sensibilidade de 77 a 85% e uma especificidade de 79 a 83% no diagnóstico da DAc. Segundo os autores, estes valores indicam que um em cada cinco casos (20%) seja incorretamente diagnosticado, se estes critérios forem utilizados de forma rigorosa (Favrot et al., 2010b). Isto significa que se um caso clínico satisfizer estes critérios, a DAc é um dos principais diagnósticos diferenciais a considerar, no entanto se não forem aplicáveis não é, necessariamente, de excluir este diagnóstico (DeBoer & Hillier, 2001). Se forem satisfeitos 6 critérios, a especificidade aumenta (88 a 94%), o que pode ser útil em estudos clínicos, mas a sensibilidade diminui (Favrot et al., 2010b).

No entanto, o diagnóstico da DAc não se deve basear somente na satisfação destes critérios clínicos, que não substituem a realização de um exame clínico detalhado e só devem ser aplicados após exclusão de outros diagnósticos diferenciais (Favrot et al., 2010b).

Tabela 3: Critérios de Favrot recomendados pelo ICADA para o diagnóstico clínico da DAc.

Critérios de Favrot	
Lista 1 (utilização em estudos clínicos)	
1	Início dos sinais clínicos antes dos 3 anos de idade
2	Cães que vivem maioritariamente dentro de casa
3	Prurido que responde favoravelmente aos glucocorticoides
4	Infeções cutâneas causadas por leveduras, crônicas ou recorrentes
5	Extremidades podais anteriores afetadas
6	Pavilhões auriculares afetados
7	Margens dos pavilhões auriculares não afetadas
8	Região dorsolombar não afetada
5 critérios: sensibilidade 85,4%, especificidade 79,1%	
6 critérios: sensibilidade 58,2%, especificidade 88,5%	
Lista 2 (utilização na prática clínica)	
1	Início dos sinais clínicos antes dos 3 anos de idade
2	Cães que vivem maioritariamente dentro de casa
3	<i>Pruritus sine materia</i> na fase inicial
4	Extremidades podais anteriores afetadas
5	Pavilhões auriculares afetados
6	Margens dos pavilhões auriculares não afetadas
7	Região dorsolombar não afetada
5 critérios: sensibilidade 77,2%, especificidade 83,0%	
6 critérios: sensibilidade 42,0%, especificidade 93,7%	

Adaptado de Favrot et al. (2010b) e Hensel et al. (2015).

5. Impacto da DAc na qualidade de vida dos animais e dos seus tutores

A DA, sendo uma doença cutânea pruriginosa, crônica e recidivante, afeta negativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados (Favrot, Linek, Mueller & Zini, 2010a).

A qualidade de vida relacionada com a saúde refere-se à percepção do indivíduo sobre o impacto do seu estado de saúde, incluindo doenças e tratamentos, no bem-estar físico, psicológico e social (Favrot et al., 2010a). Porém, para avaliar a qualidade de vida nos animais é muitas vezes necessário recorrer à opinião dos seus tutores, à semelhança do que acontece nas crianças atópicas, em que é considerada a percepção dos pais e familiares. Essa avaliação, além de subjetiva, pode ser influenciada pela relação de proximidade existente entre o tutor e o seu animal (Favrot et al., 2010a).

A DAc pode afetar a qualidade de vida dos animais a vários níveis, incluindo as suas atividades diárias (alimentação, brincadeiras, trabalho, passeios e dormir), o comportamento (agitação ou agressividade) e a relação com as pessoas e outros cães (Favrot et al., 2010a; Noli et al., 2011a). Além disso, os hábitos podem ter de ser alterados (por exemplo, deixar de dormir na cama dos donos, ter de mudar para uma alimentação especial e/ou deixar de passear em determinados locais) e a administração da terapêutica (comprimidos, *sprays*,

injeções, banhos, limpeza dos ouvidos, etc.) passar a fazer parte da sua rotina (Noli et al., 2011a).

Na área da dermatologia veterinária foram desenvolvidos e validados dois questionários de qualidade de vida, sendo um deles específico para avaliar o impacto da DAC (Favrot et al., 2010a; Linek & Favrot, 2010) e o outro aplicável a várias doenças dermatológicas (Noli et al., 2011a; Noli, Minafò, & Galzerano, 2011b). Nestes questionários é tido em conta não só o impacto da doença na qualidade de vida do animal, mas também na qualidade de vida dos seus tutores, a qual pode ser afetada a nível físico, psicológico, familiar, social e económico (por exemplo, custos em consultas e tratamentos) (Noli et al., 2011b). Os autores sugerem a sua utilização em conjunto com a escala de prurido e a de classificação das lesões cutâneas na avaliação da gravidade da DAC e da eficácia dos tratamentos, tendo utilidade em estudos clínicos e na prática clínica diária (Favrot et al., 2010a; Linek & Favrot, 2010; Noli et al., 2011a). Além disso, a avaliação da qualidade de vida pode melhorar a relação entre o clínico e o cliente e a adesão à terapêutica (Yeates & Main, 2009; Linek & Favrot, 2010).

O questionário desenvolvido por Favrot e colaboradores (2010a) é constituído por afirmações relacionadas com a qualidade de vida dos cães afetados e dos seus tutores e também inclui um grupo de questões que determinam a relação de proximidade existente entre o tutor e o seu cão (relação tutor-animal, RTA). Numa publicação posterior (Linek & Favrot, 2010) foram ainda adicionadas questões sobre a percepção dos tutores acerca do tratamento (confiança na eficácia do tratamento atual, preocupação com efeitos adversos e custos, entre outros aspectos). A utilização deste questionário em 98 tutores de cães com DAC revelou que para 73% a doença tinha um impacto negativo na qualidade de vida do seu animal e 48% consideraram que afectava a sua própria qualidade de vida (Linek & Favrot, 2010).

6. Terapêutica

Como referido anteriormente, a DAC é uma doença para a qual não existe cura, mas os sinais clínicos podem ser controlados a fim de melhorar a qualidade de vida do doente (Olivry et al., 2010a; Saridomichelakis & Olivry, 2016).

Em 2010, o ITFCAD (atualmente designado ICADA) desenvolveu um conjunto de diretrizes para o tratamento da DAC, que foram atualizadas em 2015, de modo a incluírem os novos fármacos disponíveis para o controlo da doença e os resultados dos estudos mais recentes (Olivry et al., 2010a; Olivry et al., 2015). Segundo as diretrizes e considerando a complexidade inerente à fisiopatologia desta doença, é recomendada uma abordagem terapêutica multimodal, que tem como objetivos: a evicção dos alérgenos e de outros fatores que desencadeiem as crises; o controlo do prurido e das lesões cutâneas; a otimização da higiene e condição da pele e do pelo; e a implementação de estratégias que previnam a recorrência dos sinais clínicos (Olivry et al., 2010a). O médico veterinário deve estabelecer o plano

terapêutico mais adequado para cada doente e seus tutores, considerando o quadro clínico que o animal apresenta, os benefícios, os efeitos adversos, a disponibilidade e o custo dos fármacos e a exequibilidade dos tratamentos. Esse plano individual deve combinar o tratamento das crises agudas e o manejo da doença crónica a longo prazo (anexo 4) (Olivry et al., 2010a; Olivry et al., 2015).

Nas crises agudas, o ICADA recomenda a investigação e, se exequível, a eliminação dos fatores que as possam ter desencadeado, nomeadamente infestação por pulgas, aumento da exposição a alergénios ambientais (como ácaros do ambiente doméstico e pólenes) ou alimentares e infeções cutâneas ou otites causadas por bactérias ou leveduras. O tratamento sintomático sugerido baseia-se na realização de banhos com champôs não irritantes e na aplicação tópica de glucocorticoides, principalmente se o prurido e as lesões cutâneas forem localizados. Em quadros clínicos graves ou generalizados recorre-se aos glucocorticoides de administração oral ou ao oclacitinib. Na presença de infeções da pele ou dos ouvidos é indicada a utilização de antimicrobianos de administração tópica ou sistémica, dependendo da extensão e gravidade das lesões (Olivry et al., 2010a; Olivry et al., 2015).

No manejo da doença crónica, este grupo de trabalho sugere como medidas de identificação e evicção dos fatores que desencadeiam as crises: a) a implementação de um regime eficaz de controlo de pulgas, mantido ao longo do ano em regiões endémicas; b) a realização de dieta de eliminação durante 6 a 8 semanas, seguida de teste de provocação, em cães com sinais clínicos não sazonais, para determinar se os alergénios alimentares contribuem para os sinais clínicos; c) a realização de testes intradérmicos e/ou serológicos para um painel de alergénios ambientais, com o intuito de identificar a sensibilização aos alergénios e iniciar imunoterapia alérgico-específica; d) a possível implementação de medidas de evicção alérgica ambiental, se relevantes e praticáveis; e) a avaliação da utilização de terapêutica antimicrobiana, na presença de sobrecrecimento ou infeção da pele ou dos ouvidos por bactérias ou leveduras (Olivry et al., 2010a; Olivry et al., 2015). A otimização da higiene e condição da pele e do pelo é realizada através de banhos com champôs não irritantes, antiseborreicos ou antimicrobianos, dependendo das lesões cutâneas observadas, bem como com a suplementação dietética ou aplicação tópica de ácidos gordos essenciais (AGE) e complexos lipídicos (Olivry et al., 2010a; Bloom, 2013; Olivry et al., 2015). A gravidade do prurido e das lesões cutâneas pode ser reduzida com os glucocorticoides de administração tópica ou o tacrolimus, principalmente se as lesões forem localizadas; e nos quadros clínicos graves ou generalizados com os glucocorticoides de administração oral, a ciclosporina A, o oclacitinib ou o interferão- γ recombinante canino, mas estes fármacos não devem ser utilizados simultaneamente devido ao aumento do risco de imunossupressão. Se existirem infeções cutâneas ou otites crónicas ou recorrentes pode ser indicado o recurso a fármacos antimicrobianos de administração tópica ou sistémica, no entanto a sua prescrição sistemática

em cães com DAc não é recomendada, tendo em conta a crescente preocupação com as resistências bacterianas aos antibióticos. A imunoterapia alérgico-específica, se exequível, pode ser realizada em conjunto com as opções terapêuticas supracitadas e tem como objetivo promover a dessensibilização do sistema imunitário aquando da exposição aos alérgenos ambientais (Olivry et al., 2010a; Olivry et al., 2015). Consiste numa mistura de extratos de alérgenos que pode ser administrada por via subcutânea ou sublingual. Esta terapêutica contribui para a redução dos sinais clínicos de DAc a longo prazo e é a única intervenção com potencial para prevenir as recidivas e alterar o curso da doença (Olivry et al., 2010a; Miller et al., 2013c; Olivry et al., 2015). A utilização de farmacoterapia proactiva, com glucocorticoides de uso tópico ou tacrolimus, pode prevenir a recorrência de crises. No estudo realizado por Lourenço e colaboradores (2016) demonstrou-se que a aplicação do *spray* de aceponato de hidrocortisona a 0,0584% (Cortavance®, Virbac) em dois dias consecutivos por semana, nos períodos de remissão clínica da DAc, é eficaz a manter os animais controlados e a retardar o reaparecimento dos sinais clínicos.

Na terapêutica multimodal da DAc também é benéfico associar um maneio dietético adequado que melhore a condição da pele e do pelo, contribua para a redução dos sinais clínicos cutâneos e favoreça a regeneração da pele. Como exemplo, recentemente foi lançada uma gama dietética indicada para cães com sensibilização a alérgenos ambientais: a Hill'sTM Prescription DietTM Derm DefenseTM com Complexo HistaGuardTM, que consiste numa combinação de substâncias bioativas e polifenóis de fontes naturais que contribuem para a modulação da resposta imunitária aos alérgenos, através da redução das respostas de hipersensibilidade imediata e retardada, particularmente na diminuição da libertação de mediadores pró-inflamatórios. Contém ainda na sua constituição proteínas de elevada qualidade, ácidos gordos ómega-3 e ómega-6, vitaminas (A, C, E e do complexo B) e minerais, que nutrem a pele e o pelo, reforçam a barreira cutânea e auxiliam na redução da inflamação (Hill's Pet Nutrition Spaña, 2016a; Hill's Pet Nutrition Spaña, 2016b; Hill's Pet Nutrition US, 2016).

O esclarecimento dos tutores sobre a doença e o tratamento prescrito é essencial para alcançar o sucesso terapêutico (Olivry et al., 2010a). É importante informá-los sobre o facto de esta doença não ter cura e ser necessário realizar o tratamento ao longo da vida do animal; de não existir um tratamento único, seguro e barato, devendo ser estabelecido um plano terapêutico individual que se adeque a cada doente; e que o principal objetivo da terapêutica é manter o doente confortável e com qualidade de vida, nem sempre sendo possível eliminar completamente o prurido e as lesões cutâneas (Kirby & Berger, 2016).

Seguidamente são explorados os principais fármacos utilizados no controlo do prurido e inflamação cutânea em cães com DA, dando particular ênfase ao tratamento com oclacitinib.

Outras opções terapêuticas utilizadas no manejo desta doença, como o interferão- γ canino recombinante, a pentoxifilina e o misoprostol, não serão abordadas nesta revisão bibliográfica. No entanto, no anexo 5 é apresentada uma classificação dos diversos fármacos e terapêuticas utilizados no manejo da DAc, consoante a evidência científica existente sobre a sua eficácia no controlo desta doença.

6.1. Glucocorticoides de administração oral ou tópica

Os glucocorticoides de administração oral, com ação de curta duração, são muito utilizados no alívio do prurido e da inflamação cutânea, pela sua elevada eficácia, rápido início de ação e baixo custo. O ICADA recomenda a sua utilização nas crises agudas, quando os sinais clínicos são graves ou demasiado extensos, que não possam ser controlados com formulações tópicas. É indicada a administração de prednisona, prednisolona (0,5-1,0 mg/kg por dia) ou metilprednisolona (0,4-0,8 mg/kg por dia), em dose única ou dividida em duas tomas diárias, por curtos períodos de tempo ou até remissão dos sinais clínicos, com redução da dose e da frequência de administração até interrupção do tratamento (Olivry et al., 2010a; DeBoer, 2014b; Olivry et al., 2015; Saridomichelakis & Olivry, 2016). Estes fármacos também são uma opção terapêutica no manejo da doença a longo prazo, mas devido ao risco de efeitos adversos graves apenas devem ser considerados se outros tratamentos alternativos (como a ciclosporina ou o oclacitinib) não forem eficazes ou acessíveis para os tutores. Nesse caso, deve determinar-se a dose mais baixa e menor frequência de administração que permita manter o doente confortável, por exemplo administração de prednisolona na dose 0,25-0,5 mg/kg a cada 48 horas (Miller et al., 2013c; DeBoer, 2014b; Saridomichelakis & Olivry, 2016). A associação de anti-histamínicos e ácidos gordos essenciais pode ter um efeito redutor da dose de glucocorticoides (Olivry, et al. 2010a). Os efeitos secundários constituem a principal desvantagem da utilização destes fármacos e são proporcionais à potência do glucocorticoide, à posologia e à duração do tratamento. É frequente cães tratados com glucocorticoides de administração oral apresentarem poliúria, polidipsia, polifagia e um aumento da suscetibilidade a infeções cutâneas e do trato urinário. Outros efeitos mais graves surgem com o tratamento de longa duração e incluem: hiperadrenocorticismismo iatrogénico com sinais clínicos associados, tais como atrofia cutânea, alopecia, calcinose cutânea, abdómen pendular e atrofia muscular; hepatopatia e diabetes mellitus (Nuttall et al., 2009b; Olivry et al., 2010a; DeBoer, 2014b; Saridomichelakis & Olivry, 2016). Assim sendo, quando se realiza um tratamento prolongado com glucocorticoides é importante reavaliar regularmente o animal para deteção de efeitos adversos e monitorização dos parâmetros analíticos (Nuttall et al., 2009b; DeBoer, 2014b).

Os glucocorticoides de administração tópica também são bastante eficazes e a sua utilização é indicada no tratamento do prurido e das lesões localizadas. Existem evidências científicas

da elevada eficácia dos *sprays* de glucocorticoides, como o aceponato de hidrocortisona a 0,0584% (Cortavance®, Virbac), na redução do prurido e das lesões cutâneas em cães com DAc. Outras formulações tópicas à base de glucocorticoides também têm benefício clínico, mas a sua eficácia e segurança variam com a potência do princípio ativo, o tipo de formulação e a duração da aplicação (Olivry et al., 2010a; Olivry et al., 2015). A frequência de aplicação e a duração do tratamento devem ser estabelecidas para cada doente, tendo em conta a gravidade dos sinais clínicos. Geralmente as aplicações são realizadas até alcançar a remissão dos sinais clínicos e o tratamento deve ser de curta duração para evitar o aparecimento de efeitos adversos. A aplicação tópica prolongada de glucocorticoides potentes deve ser evitada por aumentar o risco de ocorrência de efeitos adversos cutâneos, tais como atrofia cutânea, ulceração, alopecia, comedões, quistos foliculares e calcinose cutânea, além de também poder causar efeitos sistêmicos (Olivry et al., 2010a; Bloom, 2013; Olivry et al., 2015). O risco de atrofia cutânea é menor quando se utiliza o *spray* de aceponato de hidrocortisona, mas deve ser monitorizado (Olivry et al., 2010a; Olivry et al., 2015).

6.2. Inibidores da calcineurina: ciclosporina A e tacrolimus

A ciclosporina A é um fármaco imunossupressor inibidor da calcineurina, que atua principalmente nos linfócitos T, impedindo a sua ativação e a produção de citocinas pró-inflamatórias, particularmente da IL-2. Adicionalmente, também pode atuar noutras células envolvidas na resposta imunitária e na inflamação cutânea, nomeadamente nos linfócitos B, queratinócitos, células dendríticas, mastócitos, basófilos, eosinófilos e células endoteliais (Forsythe & Paterson, 2014; DGAV, 2017).

A ciclosporina é indicada no tratamento das manifestações clínicas crónicas da DAc, tendo sido demonstrada, em vários estudos, a sua eficácia no controlo do prurido e das lesões cutâneas nesta doença (Olivry et al., 2010a; Forsythe & Paterson, 2014; DGAV, 2017). A dose inicial recomendada no tratamento desta doença é de 5 mg/kg de peso corporal, administrada a cada 24 horas, até se obter uma melhoria clínica significativa, que geralmente é atingida após 4 a 6 semanas do início do tratamento (DGAV, 2017). Daí em diante pode avaliar-se a resposta do animal a uma redução na dose diária administrada ou a um aumento do intervalo entre administrações (por exemplo, em dias alternados, de 3 em 3 ou de 4 em 4 dias) (Forsythe & Paterson, 2014; DGAV, 2017). Para que o controlo dos sinais clínicos seja atingido mais rapidamente, pode associar-se os glucocorticoides de administração oral, durante as primeiras duas a três semanas de tratamento, principalmente em cães que apresentem um grau de prurido grave (Forsythe & Paterson, 2014). A associação de oclacitinib com o mesmo objetivo também já foi testada e pareceu ser eficaz e bem tolerada (Panteri, Strehlau, Helbig, Prost & Doucette, 2016). Os efeitos secundários mais frequentes da administração da ciclosporina são gastrointestinais, nomeadamente vômito, perda de

apetite, fezes pastosas ou diarreia. Estes costumam surgir no início do tratamento e ser transitórios, não sendo, geralmente, necessário interromper a administração do medicamento. Outros efeitos mais raros e dependentes da dose ou da duração do tratamento incluem: anorexia, perda de peso, hipertricose, papilomas cutâneos, hiperplasia gengival e infecções oportunistas (Nuttall, Douglas & Roberts, 2014; Saridomichelakis & Olivry, 2016).

Recentemente, foi testada a utilização de uma formulação tópica de ciclosporina A em cães com DAc moderada a grave, comprovando-se a sua eficácia na redução do prurido e das lesões cutâneas 3 semanas após o início do tratamento (Puigdemont et al., 2013).

O tacrolimus é um inibidor da calcineurina de utilização tópica aprovado para uso nos seres humanos, cuja eficácia foi demonstrada em cães com DA. A aplicação da pomada de tacrolimus a 0,1% (Protopic®), a cada 12 horas, teve um efeito benéfico na redução do prurido e lesões cutâneas localizadas em cães com DAc (Bensignor & Olivry, 2005). A frequência de aplicação pode ser reduzida, conforme necessário, para manter os sinais clínicos controlados (Olivry et al., 2010a). O período de tempo relativamente lento até que se observem os primeiros efeitos do tratamento com este fármaco torna-o pouco adequado no alívio das crises agudas de DAc. No entanto, pode ser utilizado a longo prazo, em alternativa aos glucocorticoides tópicos, por não causar atrofia cutânea, mas tem como desvantagem o seu elevado custo (Marsella, Nicklin, Saglio, Lopez & Saunders, 2004; Olivry et al., 2010a; Olivry et al., 2015).

6.3. Oclacitinib

O oclacitinib é um inibidor seletivo da enzima Janus cinase (JAK), com indicação de utilização aprovada para controlo do “prurido associado às dermatites de origem alérgica e das manifestações clínicas da dermatite atópica, em cães com pelo menos 12 meses de idade” (*European Medicines Agency [EMA], 2013b; Zoetis, 2016a*). Ao inibir seletivamente a função das citocinas intervenientes no prurido e inflamação cutânea, o oclacitinib promove uma rápida e eficaz redução do prurido e das lesões cutâneas (Cosgrove, et al., 2013a; Cosgrove, et al., 2013b).

O medicamento (Apoquel®, Zoetis), contendo maleato de oclacitinib, existe na forma de comprimidos para administração por via oral. A dose inicial recomendada é 0,4 a 0,6 mg de oclacitinib por kg de peso corporal, administrada duas vezes por dia, durante 14 dias, seguida da mesma dose apenas uma vez ao dia, como tratamento de manutenção (EMA, 2013b).

6.3.1. Farmacodinamia

O oclacitinib foi especificamente desenvolvido como medicamento de uso veterinário (Zoetis, 2014d).

Em medicina humana, os inibidores da enzima JAK são utilizados no tratamento de doenças inflamatórias, autoimunes, linfoproliferativas e mieloproliferativas, nomeadamente o ruxolitinib, na policitemia vera e mielofibrose; e o tofacitinib, na artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil, espondiloartropatia, psoríase, doença inflamatória intestinal, colite ulcerosa e prevenção da rejeição de transplantes (Villarino, Kanno & O'Shea, 2015). Estudos mais recentes têm demonstrado a eficácia destes fármacos noutras doenças dermatológicas, tais como a alopecia areata, a dermatite atópica e o vitiligo (Damsky & King, 2017). A título de curiosidade, Fukuyama e colaboradores (2015) estudaram os efeitos da administração tópica do oclacitinib e do tofacitinib em murganhos, utilizados como modelo de dermatite alérgica por contacto, e constataram a eficácia de ambos na redução do prurido e inflamação cutânea exibidos pelos animais, o que levou estes autores a sugerir que a administração tópica de inibidores das enzimas JAK pode vir a constituir uma nova opção terapêutica no manejo das dermatites de origem alérgica. De facto, já existem estudos que testaram a administração tópica do tofacitinib e do ruxolitinib no tratamento da psoríase e da DAh, com resultados promissores (Punwany et al., 2012; Ports et al., 2013; Bissonnette et al., 2016; Medeiros et al., 2016).

A enzima JAK é uma tirosina cinase citoplasmática, que participa na transdução do sinal de mais de 50 citocinas e fatores de crescimento (figuras 8 e 9) (Ghoreschi, Laurence & O'Shea, 2009; Villarino et al., 2015). Nos mamíferos estão reconhecidas quatro enzimas da família JAK (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2). Com exceção da JAK 3, que é expressa nas células hematopoiéticas e epiteliais, os outros três tipos de enzimas JAK têm uma expressão ubíqua, com um papel particularmente importante nas células do sistema imunitário (Yamaoka et al., 2004; Schindler, Levy & Decker, 2007; Ghoreschi et al., 2009). Num estudo recente, verificou-se uma sobre-expressão da JAK 3 na epiderme e das JAK 1, JAK 2 e JAK3 nas células inflamatórias da derme, em fragmentos cutâneos obtidos por biópsia de doentes com DAh (Medeiros et al., 2016).

Na comunicação intercelular, as citocinas interagem com a célula-alvo através da ligação a recetores da membrana citoplasmática, o que desencadeia a ativação de vias intracelulares específicas (por exemplo, a via JAK-STAT) envolvidas na transmissão do sinal ao núcleo (Ghoreschi et al., 2009; Liongue & Ward, 2013; Villarino et al., 2015). As enzimas JAK estão associadas aos domínios citoplasmáticos dos recetores de citocinas do tipo I e II (Rawlings, Rosler & Harrison, 2004; Ghoreschi et al., 2009). As subunidades do mesmo recetor podem estar ligadas a enzimas JAK diferentes e as citocinas interagem especificamente com recetores associados a determinadas combinações dessas enzimas (Ghoreschi et al., 2009). A ligação das citocinas aos recetores conduz à dimerização das suas subunidades, a que sucede a aproximação e ativação por transfosforilação das enzimas JAK. Por sua vez, as enzimas JAK ativadas induzem a fosforilação dos resíduos de tirosina dos recetores, criando

locais de ligação para proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição (STAT). As proteínas STAT também são ativadas por fosforilação pelas enzimas JAK e de seguida dissociam-se dos recetores, agrupam-se em dímeros e atravessam a membrana nuclear onde regulam a transcrição de genes-alvo (figura 8) (Rawlings et al., 2004; Ghoreschi et al., 2009; Harrison, 2012; Liongue & Ward, 2013; Villarino et al., 2015). A transcrição génica origina respostas celulares, tais como a proliferação, diferenciação, migração e apoptose (Rawlings et al., 2004; Harrison, 2012).

A via de sinalização JAK-STAT tem um papel importante na imunidade inata e adquirida, na hematopoiese, no crescimento, no desenvolvimento da glândula mamária e na lactação, entre outros processos biológicos (figura 9) (Rawlings et al., 2004; Ghoreschi et al., 2009). No sistema imunitário, em particular, esta via de sinalização é essencial na manutenção da tolerância imunitária, no combate à infeção e na proteção contra o desenvolvimento de neoplasias (Villarino et al., 2015). Na resposta alérgica e inflamatória, participa na produção de IgE, de citocinas e de quimiocinas, na proliferação dos linfócitos, entre outras ações (figura 8).

Figura 8: Sequência de eventos da via de sinalização JAK-STAT.

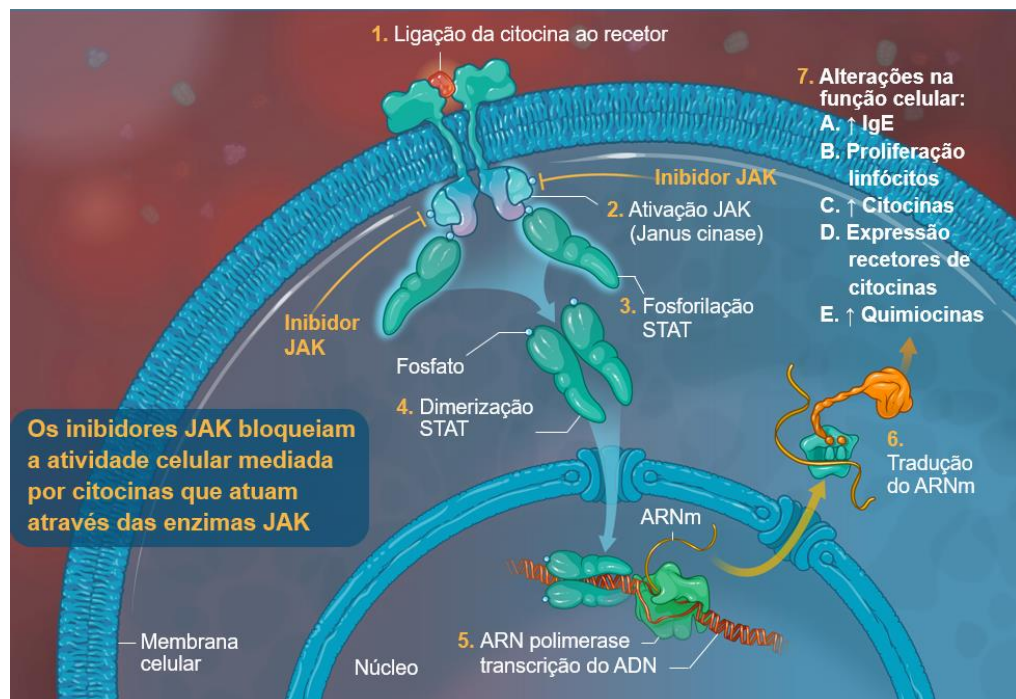


Imagem reproduzida com autorização da Zoetis.

Figura 9: Representação esquemática da estimulação dos recetores associados a combinações de enzimas JAK.

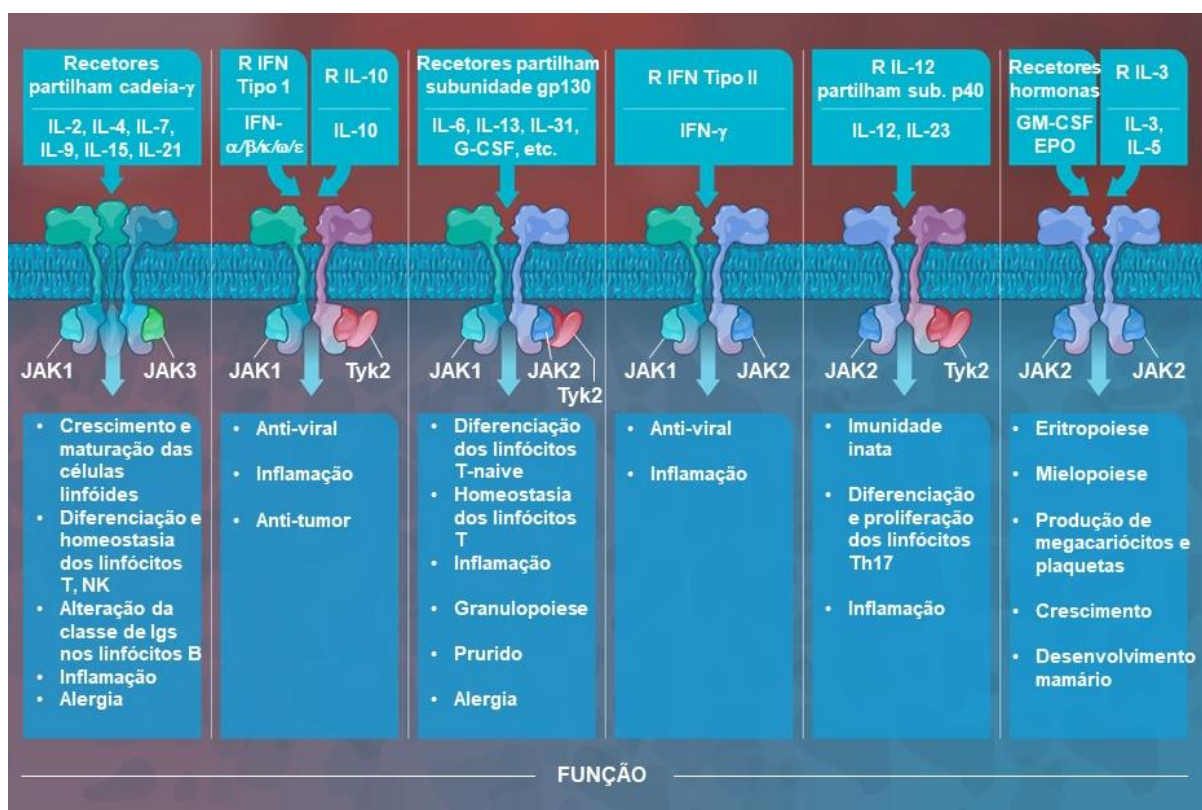


Imagem reproduzida com autorização da Zoetis.

Legenda: IL, interleucina; EPO, eritropoetina; GM-CSF, fator de estimulação das colónias de granulócitos/macrófagos

O mecanismo de ação do oclacitinib foi avaliado em ensaios *in vitro*, nos quais se investigou a sua seletividade para as 4 enzimas JAK e outras 38 cinases, e a atividade inibitória na função das citocinas envolvidas na inflamação, na alergia, no prurido, na hematopoiese e na resposta imunitária inata (Gonzales et al., 2014). Os investigadores verificaram que o oclacitinib inibe as enzimas JAK (figura 10), com maior seletividade para a JAK1. A atividade inibitória foi mais acentuada para a IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-31 e muito menor para a eritropoetina (EPO) e para o fator de estimulação das colónias de macrófagos/granulócitos (GM-CSF). A inibição da função da IL-12 e IL-23 não foi significativa. Com este estudo os autores demonstraram que o oclacitinib é um inibidor da atividade das citocinas pró-inflamatórias, pró-alérgicas e indutoras de prurido, dependentes da enzima JAK1, com um efeito mínimo nas citocinas envolvidas na hematopoiese e imunidade inata, dependentes da enzima JAK2 (Gonzales et al., 2014). Deste modo, o oclacitinib atua nas enzimas JAK das células imunitárias e dos neurónios sensitivos que transmitem a sensação de prurido, interrompendo o ciclo do prurido e inflamação presente nas dermatites de origem alérgica (figura 11) (Zoetis, 2014c). Contudo, além das citocinas-alvo envolvidas no prurido, na

inflamação e na alergia, o oclacitinib pode inibir a função de outras citocinas que dependam da atividade das enzimas JAK, com potenciais efeitos indesejáveis (EMA, 2013b).

Figura 10: Inibição da via de sinalização JAK-STAT pelo oclacitinib.

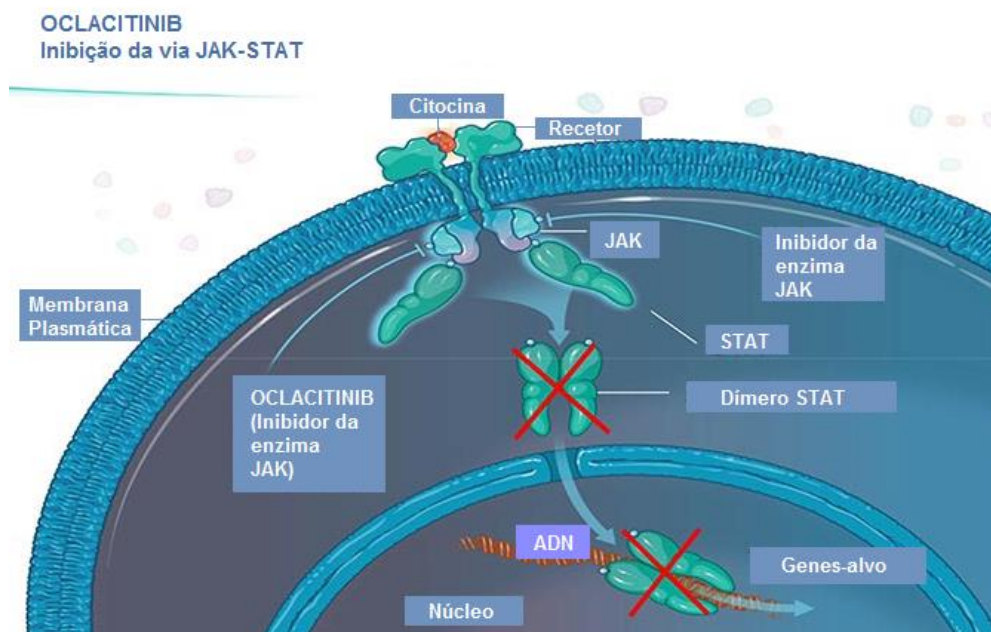


Imagem reproduzida com autorização da Zoetis.

Figura 11: Ilustração da ação antipruriginosa e anti-inflamatória do oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) na dermatite atópica canina.

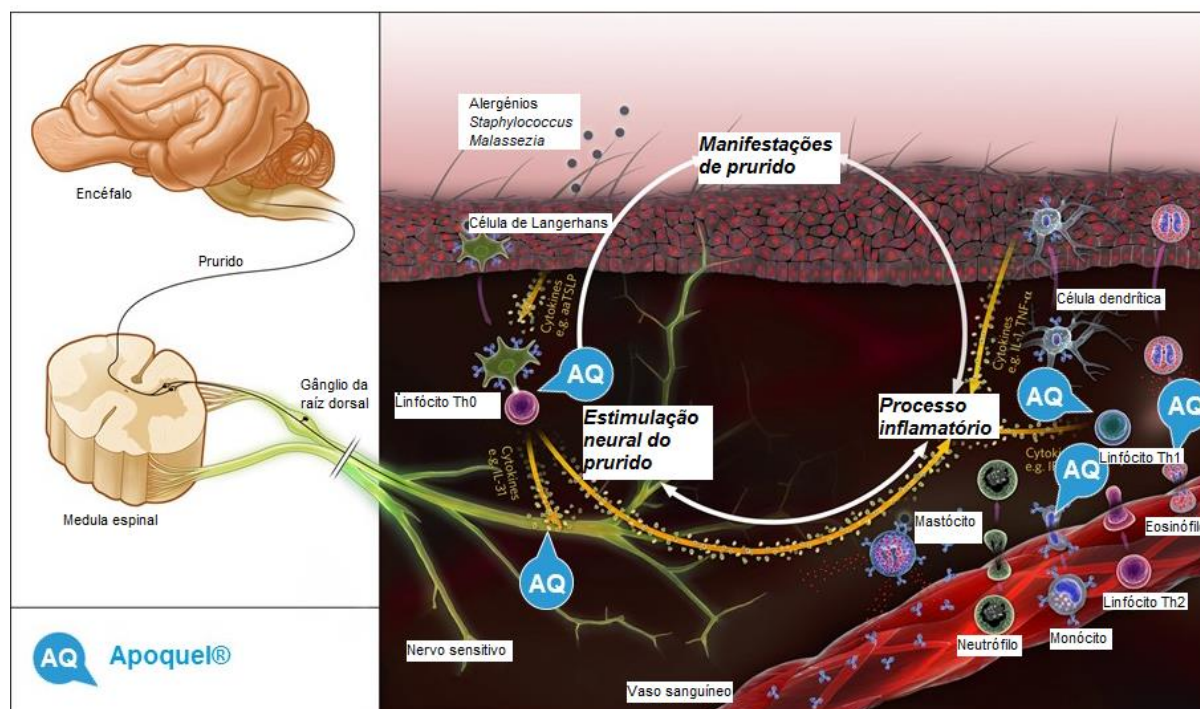


Imagem reproduzida com autorização da Zoetis.

Legenda: AQ, Apoquel®; Th, T helper.

Os investigadores Rugg, McCandless, Messamore & Gonzales (2014) determinaram o efeito *in vitro* do oclacitinib na produção das citocinas IL-4, IL-31 e IFN- γ por linfócitos Th2, isolados de cães sensibilizados para o ácaro *Dermatophagoides farinae*, na presença de um antígeno. O tratamento das células com oclacitinib durante 72 horas inibiu a produção de IL-31 de um modo dependente da concentração. Contudo, uma concentração cerca de oito vezes superior à que inibiu a produção da IL-31, não reduziu substancialmente a produção da IL-4 e do IFN- γ . Adicionalmente, o oclacitinib teve um efeito mínimo no rácio Th1/Th2, comparativamente com o controlo positivo. Segundo os autores este estudo demonstrou que além de bloquear a transdução do sinal da IL-31, este fármaco também inibe a síntese da própria interleucina pelos linfócitos. Além disso, referem que a manutenção da produção da IL-4 e IFN- γ e do rácio Th1/Th2, neste modelo, sugere que o oclacitinib não suprime a produção das citocinas de forma ubíqua (Rugg et al., 2014).

O investigador Herrmann e colaboradores (2016) compararam as populações de células imunitárias do sangue periférico de cinco cães atópicos tratados com oclacitinib, na posologia recomendada, durante pelo menos 2 semanas (em média 3 meses de tratamento), com as populações celulares de cinco cães saudáveis e de oito cães atópicos que não estavam a receber tratamento. Os autores não observaram diferença na contagem total, em câmara de Neubauer, de células mononucleadas do sangue periférico nos grupos de estudo. No entanto, por citometria de fluxo, observaram uma contagem celular significativamente inferior no grupo tratado com oclacitinib (em média 40,6%), em comparação com o grupo de cães saudáveis (em média 83,6%, $p = 0,016$) e com o grupo de cães atópicos não tratados (em média 76,9%, $p = 0,006$) (Herrmann et al., 2016). Todavia, é importante salientar que as conclusões deste estudo são referentes a uma pequena amostra populacional.

6.3.2. Farmacocinética

A farmacocinética do oclacitinib foi avaliada em estudos pré-clínicos na espécie-alvo (Collard, Fielder, Zaya & Stegemann, 2012; European Medicines Agency [EMA], 2013a; Collard et al., 2014).

Após administração oral, em cães, o maleato de oclacitinib foi rapidamente absorvido, com um tempo para a concentração máxima no plasma ($t_{\text{máx}}$) inferior a 1 hora. A biodisponibilidade absoluta do maleato de oclacitinib foi em média 89%. Verificou-se que o estado prandial não afeta significativamente a taxa ou extensão da absorção do fármaco (EMA, 2013a; EMA, 2013b; Collard et al., 2014).

Quando administrado por via endovenosa e via oral, o tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) foi de 3,5 e 4,1 horas, respetivamente. Após administração endovenosa, a *clearance* total plasmática foi baixa (316 mL/h/Kg de peso corporal) e o volume de distribuição aparente no ponto de equilíbrio foi de 0,942 L/kg de peso corporal (EMA, 2013a; EMA, 2013b; Collard et al., 2014).

A ligação do oclacitinib às proteínas plasmáticas foi baixa, tendo-se registado valores de 66,3 a 69,7% de ligação em plasma canino fortificado para concentrações nominais a variar entre 10 a 1000 ng/mL (Collard et al., 2012; EMA, 2013a; EMA, 2013b).

Em estudos de radioatividade em que se administrou, por via oral, ^{14}C -oclacitinib na dose 0,4 mg/kg de peso corporal, o fármaco distribuiu-se extensamente pelos tecidos nas 24 horas após a administração. As concentrações mais elevadas foram detetadas no fígado e ao longo do trato gastrointestinal. As concentrações no líquido cefalorraquidiano e no cérebro foram baixas ($\leq 0,04\%$ da administrada), sugerindo, segundo os autores, que o fármaco não atravessa de forma extensa a barreira hematoencefálica. O oclacitinib foi metabolizado em múltiplos metabolitos, sendo o principal metabolito oxidativo identificado no plasma e na urina. Concluiu-se que a via de *clearance* predominante é o metabolismo, com menor contribuição das vias renal e biliar (Collard et al., 2012; EMA, 2013a; Collard et al., 2014; Zoetis, 2014).

Durante a administração de oclacitinib na dose de 0,6 mg/kg, de 12 em 12 horas, a inibição do citocromo P450 canino foi mínima, com uma concentração inibitória 50 (IC_{50}) cinquenta vezes superior à concentração máxima ($\text{C}_{\text{máx}}$) observada (333 ng/mL ou 0,997 μM). Assim sendo, o risco de interações farmacológicas devidas à inibição do citocromo P450 pelo oclacitinib é muito baixo (Collard et al., 2012; EMA, 2013a; EMA, 2013b; Collard, et al. 2014; Zoetis, 2014).

A farmacocinética após administração de doses múltiplas de oclacitinib foi aferida num estudo de segurança no qual se administrou placebo ou oclacitinib nas doses 0,6, 1,8 e 3,0 mg/kg, por via oral, de 12 em 12 horas (b.i.d.) durante 6 semanas, seguido da administração de 24 em 24 horas (s.i.d.) durante 20 semanas. Do dia 0 ao dia 21, os investigadores verificaram um aumento da concentração plasmática e da AUC_{0-12} média na ordem dos 40%. Quando a administração passou de b.i.d. para s.i.d., a concentração plasmática diminuiu em 24 horas. Segundo os investigadores, com base no $t_{1/2}$ de 4 horas e nos valores de $\text{C}_{\text{máx}}$ e AUC observados prevê-se que os níveis plasmáticos atinjam o estado de equilíbrio numa semana após a alteração da frequência de administração (EMA, 2013a; Collard et al, 2014).

A relação entre a farmacocinética e a farmacodinamia foi determinada através da comparação entre dados obtidos *in vitro* e *in vivo*. Num modelo canino de prurido, induzido pela administração de IL-31, verificou-se a existência de uma relação direta entre as concentrações plasmáticas de oclacitinib e a redução de prurido. Os investigadores constataram que a IC_{50} da IL-31 é idêntica *in vivo* e *in vitro*, ao relacionarem a concentração plasmática do oclacitinib com a IC_{50} obtida para esta citocina no estudo de farmacodinamia. Nesta análise demonstraram que as concentrações plasmáticas eram superiores à IC_{50} das citocinas dependentes da JAK1, mas não à das citocinas dependentes da JAK2 (Collard, 2014).

6.3.3. Eficácia

A eficácia do oclacitinib na redução do prurido e das lesões cutâneas em cães com dermatite de origem alérgica (DAc, DAPP, RCAOA, dermatite por contacto, sarna sarcóptica, entre outras) foi comprovada em estudos clínicos, controlados com placebo ou outros fármacos (prednisolona, dexametasona e ciclosporina).

Num estudo realizado por Cosgrove et al. (2013a), duplamente cego e controlado com placebo, o oclacitinib promoveu um controlo rápido e eficaz do prurido em cães com dermatite de origem alérgica ($n = 436$). Os tutores dos animais registaram o grau de prurido diariamente durante 7 dias, recorrendo a uma escala visual analógica, e a gravidade da dermatite foi avaliada pelos médicos veterinários aos dias 0 e 7 de tratamento, também através de uma escala visual analógica. No primeiro dia de tratamento verificou-se uma redução de 2 cm na escala de prurido em 44% dos cães que receberam oclacitinib. Aos 7 dias de tratamento, a redução na escala de prurido era $\geq 50\%$ em 70,5% dos cães tratados com este fármaco, registando-se uma redução média de 65% no grau de prurido, que correspondeu a uma passagem de prurido grave a muito ligeiro (gráfico 2). Verificou-se também uma redução média de 64% no grau de dermatite, representando a passagem de dermatite moderadamente grave a ligeira. O grau prurido e de dermatite registados foram significativamente menores nos cães que receberam oclacitinib, em relação aos que receberam placebo. O sucesso terapêutico foi atingido em 67% dos cães tratados com este fármaco (Cosgrove et al., 2013a). Ao analisar a metodologia e os resultados obtidos neste estudo, é de notar que cães com diferentes tipos de dermatite alérgica foram incluídos num só grupo, não se diferenciando a redução do grau de prurido e de dermatite tendo em conta a dermatite alérgica em questão.

Gráfico 2: Redução média do grau de prurido em cães tratados com oclacitinib durante 7 dias, em comparação com placebo.

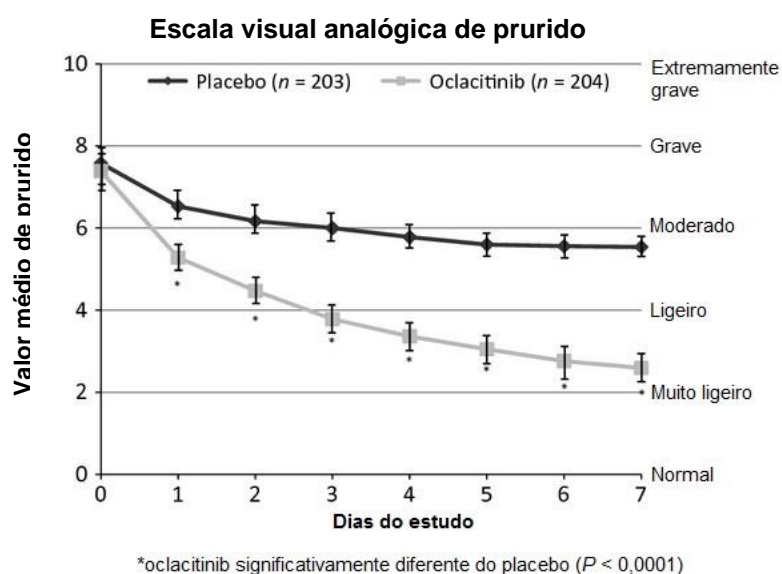


Gráfico adaptado de Cosgrove et al. (2013a).

Noutro estudo de Cosgrove e colaboradores (2013b), duplamente cego e controlado com placebo, que incluiu 299 cães com DA, comprovou-se a eficácia do oclacitinib no controlo das manifestações clínicas desta doença. A determinação do grau de prurido foi realizada pelos tutores recorrendo a uma escala visual analógica e o registo da extensão e gravidade das lesões cutâneas foi efetuado pelos médicos veterinários utilizando o CADESI-02. Nos dias 1, 7, 14 e 28 do estudo, a redução média no grau de prurido dos cães tratados com oclacitinib foi de 29,5%, 61,5%, 66,7% e 47,4% respetivamente. Do dia 0 ao dia 14 do tratamento, o grau de prurido médio passou de grave a muito ligeiro (gráfico 3). Relativamente aos valores do CADESI-02, nos dias 14 e 28 de tratamento registou-se uma redução média de 48,4% neste grupo de cães (gráfico 4). Ao 28º dia de tratamento, o sucesso terapêutico no controlo do prurido foi obtido em 66% dos cães tratados com este fármaco e no controlo das lesões cutâneas foi atingido em 49% dos mesmos. A melhoria do grau de prurido e do CADESI-02 foi evidente até ao 112º dia do estudo (gráficos 3 e 4). Na classificação dos tutores e dos médicos veterinários, a resposta dos cães ao tratamento com oclacitinib foi significativamente melhor do que ao placebo (Cosgrove et al., 2013b).

Gráfico 3: Redução média do grau de prurido em cães tratados com oclacitinib durante 112 dias, em comparação com placebo.

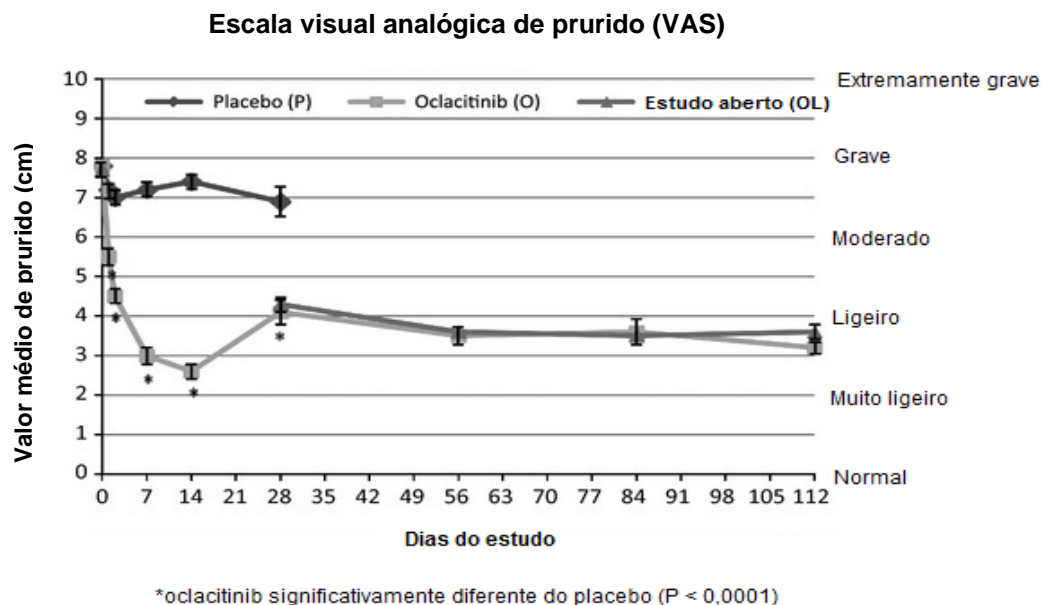


Gráfico adaptado de Cosgrove et al.(2013b).

Gráfico 4: Redução média do CADESI-02 em cães tratados com oclacitinib durante 112 dias, em comparação com placebo.

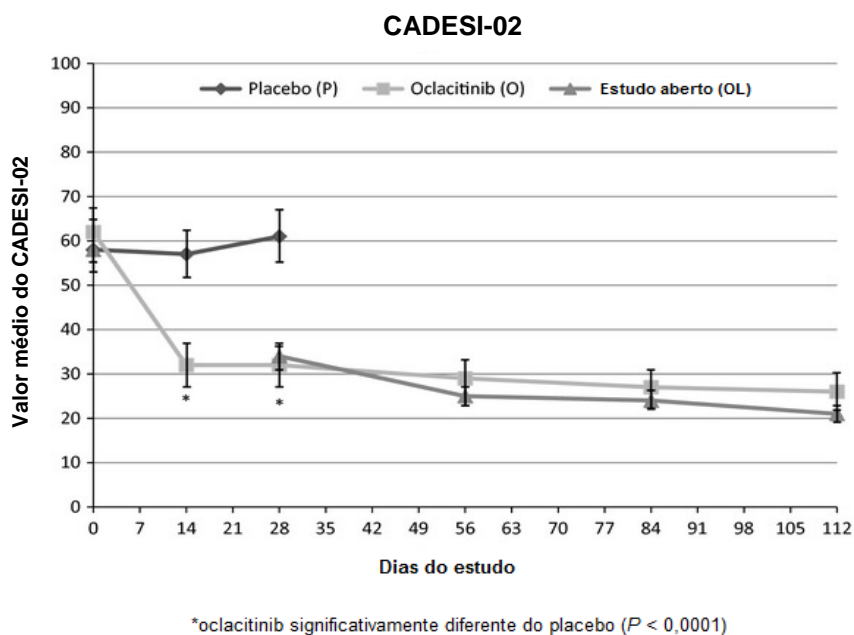


Gráfico adaptado de Cosgrove et al.(2013b).

Num estudo cego realizado por Gadeyne e colaboradores (2014), em que participaram 123 cães com dermatite de origem alérgica, a eficácia do oclacitinib na redução do prurido e da dermatite foi semelhante à da prednisolona (administrada na dose de 0,5 a 1 mg/Kg, s.i.d. durante 6 dias, seguida da administração a cada dois dias). Neste estudo também é de salientar que cães com diferentes tipos de dermatite alérgica foram incluídos num só grupo de tratamento. O grau de prurido e o grau de dermatite foram determinados pelos tutores dos cães e pelos médicos veterinários, respetivamente, com recurso a escalas visuais analógicas. Quatro horas após a primeira administração, registou-se uma redução média no grau de prurido de 31,1% nos cães que receberam oclacitinib e de 28,1% nos que receberam prednisolona, sugerindo uma rapidez de ação idêntica entre os dois fármacos. A redução média no grau de prurido e no de dermatite foi significativamente diferente entre os dois grupos somente ao dia 14, sendo mais acentuada no grupo tratado com oclacitinib, o que coincidiu com o fim do período de administração deste medicamento a cada 12 horas. Não houve diferença significativa na resposta ao tratamento com oclacitinib ou prednisolona atribuída pelos tutores, enquanto na classificação dos médicos veterinários a resposta ao tratamento com oclacitinib foi significativamente melhor (Gadeyne et al., 2014).

Num modelo canino de prurido, induzido pela administração endovenosa de IL-31 recombinante canina, também se demonstrou a rápida ação do oclacitinib no controlo do prurido e a sua eficácia foi comparada com placebo, prednisolona e dexametasona (Gonzales et al., 2016). Num estudo sobre a duração de ação, a administração de uma dose única de

0,4 mg/Kg de oclacitinib em três momentos diferentes (6, 11 e 16 horas antes do período de observação) promoveu a redução do prurido, em comparação com placebo. Nos outros estudos comparativos sobre a rapidez de ação, o oclacitinib induziu uma redução acentuada do prurido num período de observação de 1 a 3 horas pós-administração, em comparação com placebo. Adicionalmente, promoveu uma redução do prurido mais rápida do que a prednisolona (administrada por via oral nas doses de 0,25 mg/Kg e 0,5 mg/Kg) e que foi significativamente superior à da prednisolona e da dexametasona (administrada por via intramuscular na dose de 0,2 mg/Kg). Os autores sugerem que estes achados se possam dever a diferenças na farmacocinética ou na farmacodinamia, que conduzam a respostas diferenciadas no presente modelo. A inibição da função da IL-31 pelo oclacitinib é mais específica do que a ação dos glucocorticoides, o que explica a diferença verificada na rapidez de ação e na magnitude da redução do prurido causada pelos três fármacos neste modelo laboratorial (Gonzales et al., 2016).

Little e colaboradores (2015) demonstraram, num estudo cego que incluiu 226 cães, que o oclacitinib tem um início de ação mais rápido e é tão eficaz quanto a ciclosporina (administrada na dose de 3,2 a 6,6 mg/Kg, s.i.d.) no controlo dos sinais clínicos da DAc. Até ao dia 28 do tratamento, a percentagem de redução do prurido foi significativamente maior no grupo tratado com oclacitinib (25,6-50,9%) comparativamente ao grupo tratado com ciclosporina (6,5-39,2%), passando a ser idêntica entre os dois grupos de tratamento nos dias 56 e 84 do estudo. Ao 84º dia de tratamento, em ambos os grupos o grau médio de prurido foi inferior a 3 cm na escala visual analógica (0-10 cm), correspondendo a um prurido ligeiro a muito ligeiro. A redução média do CADESI-02 foi significativamente maior no grupo tratado com oclacitinib ao dia 14, enquanto que nas avaliações subsequentes foi similar entre os dois grupos. A classificação da resposta dos cães ao tratamento com oclacitinib ou ciclosporina pelos tutores e pelos médicos veterinários foi idêntica (Little et al., 2015).

Na sequência dos estudos cegos controlados com placebo realizados para determinar a dose, a eficácia e a segurança do oclacitinib, os médicos veterinários e os tutores dos cães que beneficiaram do tratamento solicitaram o acesso continuado ao medicamento. Em resposta, a empresa permitiu o uso compassivo do oclacitinib num grupo desses cães, o que possibilitou o estudo da eficácia, da segurança e o efeito na qualidade de vida da administração do oclacitinib a longo-prazo (Cosgrove et al., 2015). Nesse estudo foram incluídos 247 cães, dos quais 245 tinham diagnóstico de DA, associada ou não a outras dermatites de origem alérgica. O período de permanência no estudo variou entre 15 e 672 dias, com uma duração média de 401 dias. Os cães foram reavaliados pelos médicos veterinários em visitas periódicas a cada 90 dias, nas quais se registou o grau de prurido atribuído pelos tutores e a gravidade da dermatite classificada pelos médicos veterinários e se realizou um questionário de qualidade de vida aos tutores. Ao 90º dia de tratamento, a percentagem de animais que apresentaram

uma redução $\geq 50\%$ no grau de prurido foi de 63,9% e no grau de dermatite foi de 66,4%, valores que permaneceram relativamente constantes nas reavaliações subsequentes. A percentagem de cães que atingiu um grau de prurido considerado normal (< 2 cm) variou entre 38,5 e 48,5%. A eficácia do tratamento com oclacitinib foi demonstrada até ao dia 630, em que a redução média do grau de prurido foi de 57,7%. As respostas dos tutores aos questionários revelaram uma melhoria na qualidade de vida dos cães tratados com oclacitinib. Mais de 91% dos tutores estavam confiantes de que o tratamento com este fármaco é eficaz (Cosgrove et al., 2015).

6.3.4. Segurança

A segurança da utilização do oclacitinib em cães com dermatite de origem alérgica, foi avaliada em estudos pré-clínicos e clínicos, através do registo de efeitos secundários observados após a administração de, pelo menos, uma dose do medicamento (excluindo afeções pré-existentes); dos resultados das análises de parâmetros sanguíneos e urinários, realizadas no decurso do tratamento; e com base nos estudos laboratoriais de sobredosagem (Cosgrove et al., 2013a; Cosgrove et al., 2013b; EMA, 2013a; EMA, 2013b; FDA, 2013; Gadeyne et al., 2014; Little et al., 2015; Cosgrove et al., 2015).

a) Contraindicações

O oclacitinib não deve ser administrado a cães com menos de 12 meses de idade ou com menos de 3 Kg de peso corporal (EMA, 2013b). Nos estudos de tolerância na espécie-alvo, em que se administraram doses de oclacitinib superiores à máxima recomendada, os efeitos adversos mais graves incluíram demodicose generalizada, pneumonia, linfadenite e sépsis, e foram observados em cães com idade inferior a 12 meses, o que levou à limitação da utilização do medicamento nessa faixa etária (EMA, 2013a; FDA, 2013; Zoetis, 2013).

A administração do oclacitinib também está contraindicada em cães que apresentem evidência clínica de infeção grave, imunossupressão ou neoplasia maligna (EMA, 2013b; Zoetis, 2013a).

A segurança da administração deste fármaco não foi determinada em fêmeas gestantes ou lactantes, nem em machos destinados à reprodução, pelo que a sua utilização não é recomendada nestes casos (EMA, 2013b).

b) Efeitos adversos

Nos estudos controlados com placebo, os efeitos adversos observados até ao 16º dia de tratamento com oclacitinib surgiram em menos de 5% dos cães tratados e incluíram diarreia, vômito, anorexia, aparecimento de nódulos cutâneos ou subcutâneos, letargia e polidipsia. Estes sinais clínicos foram ligeiros e a sua incidência foi baixa e idêntica à dos cães que

receberam placebo (tabela 4). Na maioria dos casos resolveram-se espontaneamente e não houve necessidade de interromper a administração do medicamento (Cosgrove et al., 2013a; Cosgrove et al., 2013b; EMA, 2013b).

Tabela 4: Frequência de efeitos adversos observados nos cães tratados com oclacitinib em comparação com os que receberam placebo.

	Efeitos adversos observados até ao dia 7 do estudo em cães com dermatite alérgica ^a		Efeitos adversos observados até ao dia 16 do estudo em cães com dermatite atópica ^b	
	Oclacitinib (n=216)	Placebo (n=220)	Oclacitinib (n=152)	Placebo (n=147)
Diarreia	5 (2,3%)	2 (0,9%)	7 (4,6%)	5 (3,4%)
Vômito	5 (2,3%)	4 (1,8%)	6 (3,9%)	6 (4,1%)
Anorexia	3 (1,4%)	0 (0,0%)	4 (2,6%)	0 (0,0%)
Nódulos cutâneos ou subcutâneos^c	2 (1,0%)	0 (0,0%)	4 (2,6%)	4 (2,7%)
Letargia	4 (1,8%)	3 (1,4%)	3 (2,0%)	2 (1,4%)
Polidipsia	3 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)

^a Estudo de eficácia e segurança do oclacitinib no controlo do prurido e lesões cutâneas em 436 cães com dermatite de origem alérgica (Cosgrove et al., 2013a).

^b Estudo de eficácia e segurança do oclacitinib no controlo do prurido e lesões cutâneas em 299 cães com dermatite atópica (Cosgrove et al., 2013b).

^c Papiloma, histiocitoma e outros não especificados.

No estudo controlado com placebo realizado em cães com dermatite alérgica acima citado (Cosgrove et al., 2013a), o número de animais em tratamento com oclacitinib reduziu-se para 179 até ao dia 28. Neste período, os investigadores observaram os seguintes efeitos adversos nessa amostra populacional: vômito (3,4%), diarreia (2,8%) e letargia (1,1%). Um cão apresentou febre, letargia e cistite (Cosgrove et al., 2013a).

No outro estudo controlado com placebo, acima mencionado, que incluiu cães com DA (Cosgrove et al., 2013b), a partir do dia 16 o número de cães tratados com oclacitinib aumentou para 283, nos quais se observaram os seguintes efeitos adversos: piodermite (12,0%), nódulos cutâneos não especificados (12,0%), otite (9,9%), vômito (9,2%), diarreia (6,0%), histiocitoma (3,9%), cistite (3,5%), anorexia (3,2%), letargia (2,8%), infeções cutâneas fúngicas (2,5%), pododermatite (2,5%), lipoma (2,1%), polidipsia (1,4%), linfadenopatia (1,1%), náusea (1,1%), aumento do apetite (1,1%), agressividade (1,1%). Foram diagnosticados dois casos de suspeita ou confirmação de neoplasia: um cão com uma massa na base do coração (aos 21 dias de tratamento com oclacitinib) e outro com um mastocitoma de grau III (aos 60 dias). Os autores referem ainda um caso de crise de dermatite e piodermite grave (aos 19 dias), um de demodicose generalizada (aos 28 dias), um de pneumonia (aos 91 dias) e um de cistite com urolitíase (aos 80 dias) (Cosgrove et al., 2013b).

No estudo em que se comparou a eficácia e segurança do oclacitinib com a da prednisolona (Gadeyne et al., 2014), observaram-se os seguintes efeitos adversos no grupo tratado com oclacitinib ($n = 61$) e no que recebeu prednisolona ($n = 62$): piodermite, incluindo foliculite (9,8% do grupo oclacitinib; 9,7% do grupo prednisolona), dermatite (3,3%; 4,8%), dermatomicose (3,3%; 0,0%), otite externa (3,3%; 1,6%), hematúria (3,3%; 0,0%), vômito (3,3%; 3,2%), claudicação (3,3%; 0,0%), diarreia (1,6%; 3,2%) e letargia (1,6%; 4,8%). A frequência de efeitos adversos foi idêntica entre os dois grupos (Gadeyne et al., 2014).

Quanto ao estudo de comparação da eficácia e segurança do oclacitinib com a da ciclosporina (Little et al., 2015), registaram-se os seguintes efeitos adversos respetivamente em cada grupo de tratamento (114 cães receberam oclacitinib e 112 receberam ciclosporina): vômito (14,0% no grupo do oclacitinib; 43,8% no grupo da ciclosporina), piodermite (11,4%; 11,6%), otite externa (10,5%; 14,3%), nódulos cutâneos não especificados (7,0%; 5,4%), letargia (6,1%; 5,4%), diarreia (3,5%; 15,2%), infeção cutânea fúngica (3,5%; 4,5%), lesões cutâneas não especificadas (3,5%; 4,5%), eritema (1,8%; 4,5%), hematúria (1,8%; 2,7%), infestação por ectoparasitas (1,8%; 1,8%), afeções do trato urinário (1,8%; 1,8%), prurido (1,8%; 0,9%), dermatite (0,9%; 5,4%), anorexia (0,9%; 2,7%) e irritação dos pavilhões auriculares (0,9%; 2,7%). A frequência de sinais gastrointestinais foi três vezes superior nos cães tratados com ciclosporina. O aparecimento de nódulos cutâneos durante o tratamento ocorreu em 10,5% dos cães tratados com oclacitinib (12/114) e em 10,7% dos cães que receberam ciclosporina (12/112). Nos cães tratados com oclacitinib foram diagnosticados dois casos de histiocitoma, um caso de dilatação folicular e ortoqueratose, um caso de pododermatite crónica hiperplásica e ulcerativa, dois casos de demodicose (um ao dia 24, outro ao dia 56) e um caso de suspeita de colangiohepatite bacteriana (ao dia 25). Nos cães tratados com ciclosporina, foram referidos um caso de nevo melanocítico, um de adenoma das glândulas sebáceas e um de mastocitoma de grau I (Little et al., 2015).

Sendo um fármaco recente no mercado, a segurança da sua administração a longo prazo ainda é pouco conhecida (Pendergraft, 2015). No estudo em que a utilização de oclacitinib foi mais prolongada (Cosgrove et al., 2015), que durou em média 401 dias e que incluiu uma amostra de 247 cães, os efeitos adversos mais frequentes, observados em mais de 5% dos cães tratados com este fármaco, incluíram: infeção do trato urinário ou cistite (11,3%), vômito (10,1%), otite (9,3%), piodermite (9,3%) e diarreia (6,1%). Em 6,5% dos animais, com uma idade média de 9,3 anos (5-13 anos) e duração média de tratamento com oclacitinib de 238 dias (17-644 dias), houve suspeita ou confirmação do diagnóstico de neoplasia. As neoplasias mais frequentemente diagnosticadas foram mastocitomas (1,2%) e adenocarcinomas (1,2%), entre outros tipos, nomeadamente linfoma de células B, carcinoma de células de transição, sarcoma de células fusiformes, neoplasia intracraniana, torácica, abdominal, esplénica ou óssea. Em 19% dos cães registou-se o desenvolvimento de nódulos cutâneos ou

subcutâneos, sobre os quais não se estabeleceu um diagnóstico específico. Quanto a infestações e infecções, um cão desenvolveu demodicose, outro foi diagnosticado com broncopneumonia e noutro surgiram placas dérmicas de etiologia viral. Os autores referem também um caso de rutura do ligamento cruzado, outro de distúrbio do sistema nervoso central não especificado e outro de ascite e derrame pleural, que ocorreram no decurso do tratamento, bem como casos de afeções clínicas pré-existentes que resultaram em eutanásia durante o tratamento (epilepsia, diabetes, doença cardiovascular, agressividade e artrite) (Cosgrove et al., 2015).

De um modo geral, a administração de oclacitinib foi bem tolerada em todos os estudos. Os autores salientam que alguns dos efeitos adversos observados podem ser complicações da DAc (por exemplo, piodermite, sobrecrecimento de leveduras e otite), não sendo clara a existência de uma relação de causa-efeito entre a administração do medicamento e a sua ocorrência (Cosgrove et al., 2013b; EMA, 2013a; Cosgrove et al., 2015). Porém, devido à sua ação imunomoduladora e à administração a longo prazo, o oclacitinib pode aumentar a suscetibilidade a infecções microbianas e a infestações parasitárias, por exemplo demodicose, ou exacerbar neoplasias. Assim sendo, os cães tratados com este fármaco devem ser regularmente monitorizados para deteção do desenvolvimento de infecções ou neoplasias. A decisão sobre a manutenção do tratamento a longo prazo deve basear-se numa avaliação risco/benefício adequada a cada indivíduo (EMA, 2013a; EMA, 2013b; Zoetis, 2013).

Na sua experiência clínica com o medicamento, os médicos veterinários referem o desenvolvimento de demodicose, piodermite e otite durante o tratamento com oclacitinib, bem como o aparecimento de histiocitomas, outras neoplasias cutâneas, papilomas de etiologia viral (que regrediram com a interrupção da administração), aumento de peso, polifagia, reações de agressividade (que também deixaram de ocorrer com a interrupção) e convulsões (Jeromin, 2015; Pendergraft, 2015). A propósito dos casos de agressividade, Fukuyama, Tschernig, Qi, Volmer e Bäumer (2015), que num estudo anterior tinham notado comportamentos de agressividade em murganhos tratados com tofacitinib, investigaram se o tofacitinib e o oclacitinib podem induzir agressividade no mesmo modelo laboratorial. Os cérebros dos murganhos tratados foram colhidos para determinação da penetração dos fármacos na barreira hematoencefálica. Os autores verificaram novamente um aumento significativo da agressividade no grupo de murganhos tratados com tofacitinib, que não foi evidente no grupo tratado com oclacitinib. Porém, a penetração da barreira hematoencefálica ocorreu nos grupos tratados com os dois fármacos (Fukuyama et al., 2015).

c) Parâmetros analíticos séricos e urinários

As principais alterações nos parâmetros analíticos séricos verificadas em cães tratados com oclacitinib, consistiram na diminuição da contagem média de leucócitos, neutrófilos,

eosinófilos e monócitos, no aumento da contagem média de linfócitos e no aumento do colesterol sérico médio, mas estes valores permaneceram dentro dos intervalos de referência laboratoriais. As alterações encontradas não foram consideradas clinicamente relevantes (EMA, 2013b). Na tabela 5 são apresentados os principais resultados dos parâmetros analíticos séricos e urinários analisados em cães tratados com oclacitinib, nos estudos clínicos publicados.

Tabela 5: Resultados obtidos nos parâmetros analíticos séricos e urinários dos cães em tratamento com oclacitinib.

Parâmetros analíticos	Cosgrove et al. (2013a)	Cosgrove et al. (2013b)	Gadeyne et al. (2014)	Little et al. (2015)	Cosgrove et al. (2015)
Hemograma					
Hematócrito, Hemoglobina e contagem de eritrócitos (média)	-----	-----	-----	Tendência de aumento	-----
Contagem média de leucócitos	-----	Diminuição ^a ao dia 28; leucopênia em alguns cães	SAS	Ligeira diminuição ^a ao dia 28; leucopênia em 2,6% dos cães	Diminuição transitória em alguns cães
Contagem média de neutrófilos	Ligeira diminuição ^a ao dia 7	Diminuição ^a ao dia 14; neutropênia em alguns cães	SAS	Ligeira diminuição ^a ao dia 28; neutropênia em 0,9% dos cães	Diminuição transitória em alguns cães
Contagem média de linfócitos	Aumento ao dia 7	Aumento ^a ao dia 14	SAS	Aumento ^a até ao dia 14; linfopênia em 1,8% dos cães	-----
Contagem média de monócitos	Ligeira diminuição ^a ao dia 7	Diminuição ^a ao dia 14	SAS	Ligeira diminuição ^a ao dia 28	Diminuição transitória em alguns cães
Contagem média de eosinófilos	Ligeira diminuição ^a ao dia 7	Diminuição ^a ao dia 28	SAS	Ligeira diminuição ^a ao dia 28	Diminuição transitória em alguns cães
Contagem média de plaquetas	-----	-----	-----	-----	Diminuição transitória em alguns cães
Análises bioquímicas					
Colesterol sérico médio	Aumento ^a ao dia 7	Aumento ^a ao dia 14	Aumento ^a ; em 8,9% dos cães o aumento foi superior ao limite máximo de referência	-----	Aumento transitório
Lipase sérica média	-----	Aumento ^a ao dia 56	-----	-----	-----
ALT, AST e FAS (média)	Aumento similar ao grupo placebo	SAS	Aumento da FAS em 4,3% dos cães, acima do	Aumento em 2,6% dos cães	SAS

			limite máximo de referência		
Proteínas totais (média)	-----	-----	-----	-----	Aumento transitório
Globulinas (média)	-----	Diminuição ^a ao dia 56	-----	-----	-----
Urianálise	-----	SAS	Hematúria ^b em 3,3% dos cães	Hematúria ^b em 1,8% dos cães	Proteinúria ^b (1,6% dos cães), hematúria ^b (1,6%), bacteriúria ^b (1,2%), hipostenúria ^b (0,4%)

Legenda: ^avalores dentro do intervalo de referência laboratorial; ^bas alterações registadas da urianálise coincidiram com os diagnósticos de doença do trato urinário (incluindo infeção ou cistite); SAS, sem alterações significativas; o tracejado significa que não existem registos sobre esse parâmetro no estudo publicado.

Na sua experiência clínica com o medicamento, os médicos veterinários notaram leucopénia (em alguns doentes a contagem de leucócitos normalizou sem que se interrompesse o tratamento) e aumento da ALT, da FAS e da creatinina sérica (Jeromin, 2015).

No resumo das características do medicamento (RCM) é recomendada a monitorização periódica dos canídeos tratados com este fármaco através da realização de hemograma e análises bioquímicas séricas (EMA, 2013b). Os períodos de realização das análises dependem do critério de cada clínico. O médico veterinário Jon Plant (2015) costuma realizar hemograma, análises bioquímicas séricas e urianálise aos 3, 6 e 12 meses de tratamento com oclacitinib. Na opinião da médica veterinária Jennifer Pendergraft (2015) é prudente a realização de análises sanguíneas gerais antes de iniciar o tratamento e a sua repetição anual, requisitando-as com mais frequência quando o cão tem outras afeções concomitantes. Segundo Jeromin (2015), na mesa redonda sobre o Apoquel® do *North American Veterinary Dermatology Forum* realizado em abril de 2015 nos EUA, chegou-se a consenso sobre a indicação para a realização de hemograma, de análises bioquímicas séricas e de urianálise antes de iniciar o tratamento com este fármaco e 30 a 60 dias após o início da administração, repetindo-se as mesmas análises a cada 6 a 12 meses. No entanto, consultada a Zoetis Portugal sobre a necessidade de realização periódica de análises sanguíneas durante o tratamento com oclacitinib, foi-nos referido que podem ser dispensáveis, mas que o médico veterinário deve avaliar essa necessidade caso a caso (comunicação pessoal, 4 de julho, 2017).

d) Sobredosagem

A margem de segurança na administração do oclacitinib foi avaliada em estudos laboratoriais na espécie-alvo, com o objetivo de descrever os efeitos da exposição a doses superiores à recomendada por períodos de tempo prolongados (Zoetis, 2014b).

Um desses estudos foi realizado em grupos de cães de raça *Beagle* com 12 meses de idade, aos quais se administrou placebo ou oclacitinib em doses 1, 3 e 5 vezes superiores à máxima recomendada (0,6 mg/Kg de peso corporal), b.i.d. durante 6 semanas, seguido de s.i.d. durante 20 semanas (Food and Drug Administration [FDA], 2013; Zoetis, 2013a). Os efeitos adversos observados que possivelmente estão relacionados com o tratamento incluíram papilomas e furunculose interdigital, associada a alopecia localizada, eritema, erosões, descamação, crostas e edema das extremidades podais, assim como linfadenopatia periférica. O aparecimento de furunculose interdigital em um ou mais membros foi dependente da dose administrada. Relativamente aos papilomas, o seu aparecimento não foi dependente da dose e a maioria regrediu espontaneamente. Quer nos grupos de tratamento, quer no grupo controlo, ocorreram sinais gastrointestinais, nomeadamente vômito, diarreia e fezes pastosas. As alterações nos parâmetros analíticos séricos observadas durante o período de administração b.i.d. foram ligeiras, dependentes da dose e incluíram reduções no hematócrito, na hemoglobina e na contagem de reticulócitos, linfócitos, eosinófilos e basófilos. Nos parâmetros bioquímicos verificou-se redução nas proteínas totais, principalmente devida à diminuição da albumina. Como achados histopatológicos, também dependentes da dose, identificou-se uma diminuição da celularidade dos tecidos linfóides e da medula óssea; inflamação crónica ativa nos espaços interdigitais e inflamação crónica e hiperplasia linfóide nos linfonodos pré-escapulares e poplíteos que drenavam os membros afetados por furunculose interdigital. Em 21% dos cães tratados com oclacitinib (5/24) identificou-se pneumonia intersticial ligeira ao exame microscópico (FDA, 2013; Zoetis, 2014b).

Num estudo semelhante realizado em cães com 6 meses de idade, em que se administrou oclacitinib em doses 1, 3 e 5 vezes superiores à máxima recomendada, duas vezes ao dia, o tratamento teve que ser interrompido 16 semanas após ter sido iniciado, devido ao desenvolvimento de pneumonia bacteriana e demodicose generalizada em cães tratados com as doses mais elevadas (1,8 e 3,0 mg/Kg) (EMA, 2013a; Zoetis, 2013).

6.3.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nos estudos clínicos publicados, o oclacitinib foi administrado concomitantemente a outros medicamentos de uso veterinário, incluindo endo e ectoparasiticidas, fármacos antimicrobianos, anti-inflamatórios não esteróides e produtos otológicos, sem que se observassem efeitos adversos resultantes de interações medicamentosas (EMA, 2013b). A administração de oclacitinib conjuntamente com os glucocorticoides de uso oral ou com a

ciclosporina não foi avaliada, pelo que não é recomendada (Zoetis, 2013a; Falk & Ferrer, 2015; Zoetis, 2016a). Contudo, foi publicado um estudo independente, realizado em cães de raça *Beagle*, em que se demonstrou que a administração simultânea de oclacitinib e ciclosporina durante 21 dias foi bem tolerada e não se registou um aumento da frequência ou gravidade de efeitos adversos, nem alterações relevantes nos parâmetros analíticos séricos dos animais tratados (Panteri, Strehlau, Helbig, Prost & Doucette, 2016). Segundo os autores, os resultados obtidos nesse estudo sugerem que o oclacitinib pode ser um fármaco alternativo à prednisolona para associar no início da terapêutica com ciclosporina, embora sejam necessários estudos clínicos que o comprovem em cães com DA.

a) Efeito na resposta vacinal

O efeito do oclacitinib na resposta imunitária à vacinação foi estudado em cães de raça *Beagle* com 16 semanas de idade, aos quais se administrou o fármaco na dose de 1,8 mg/Kg de peso corporal (3 vezes a dose máxima recomendada), b.i.d., durante 84 dias (EMA, 2013b; FDA, 2013). No decurso do tratamento, os cães foram vacinados com vacina viva modificada do vírus da esgana canina, do parvovírus canino e do vírus parainfluenza canino e com vacina da raiva inativada. Com base nos resultados da titulação de anticorpos após vacinação considerou-se que os oito cães tratados com oclacitinib atingiram uma resposta imunitária adequada à vacinação com vírus da esgana, parvovírus e vírus da raiva. A resposta à vacinação com o vírus parainfluenza foi adequada em seis dos oito cães tratados (EMA, 2013b; FDA, 2013). Porém, nos cães tratados com oclacitinib, os títulos de anticorpos contra o vírus parainfluenza e o vírus da raiva foram inferiores aos atingidos no grupo controlo, o que sugere algum efeito do tratamento na resposta serológica à vacinação com estes agentes, apesar da sua relevância clínica não ser clara (EMA, 2013a).

b) Efeito nos testes alergológicos, na imunoterapia e em novas sensibilizações

Num estudo laboratorial, realizado em 24 cães sensibilizados para ácaros do ambiente doméstico, investigou-se o impacto da administração de oclacitinib (0,4 mg/Kg, b.i.d., durante 14 dias) e de prednisolona (0,5 mg/Kg, b.i.d., durante 14 dias), em comparação com placebo, na sensibilidade aos testes intradérmicos e aos testes serológicos. Os testes intradérmicos para ácaros do ambiente doméstico foram realizados uma semana antes de iniciar o tratamento e 12 horas após a administração da última dose dos fármacos. Para avaliar a existência de alteração na sensibilidade aos testes, determinou-se a menor concentração de alérgenos que causou uma reação positiva nesses dois momentos. Nos oito cães tratados com oclacitinib, a sensibilidade aos testes intradérmicos aumentou num cão (12,5%), não se alterou em dois cães (25%) e diminuiu em cinco cães (62,5%), enquanto nos oito cães tratados com prednisolona se verificou uma diminuição (4/8, 50%) ou perda total (4/8, 50%) da

sensibilidade a esses testes. Não houve diferença significativa na sensibilidade aos testes intradérmicos dos cães tratados com oclacitinib em comparação com os que receberam placebo, mas essa diferença existiu entre o grupo tratado com prednisolona e o grupo placebo. O oclacitinib e a prednisolona não interferiram significativamente nos testes serológicos de titulação de IgE alérgico-específica. Assim sendo, os autores sugerem que o tratamento de curta duração com oclacitinib pode ser mantido durante a realização dos testes alergológicos (intradérmicos ou serológicos) (Aleo et al., 2013; Zoetis, 2014b).

O efeito da administração de oclacitinib na reação aos testes intradérmicos e serológicos também foi avaliado num estudo independente, duplamente cego e controlado com placebo, realizado em 22 cães com DA e reações iniciais positivas a esses testes. Um grupo de onze cães foi tratado com oclacitinib na dose recomendada, durante 30 dias, e outro grupo recebeu placebo durante o mesmo período. Os testes intradérmicos foram realizados aos dias 0 e 30 do estudo, utilizando um painel de 56 alérgenos, e nesses dois momentos foram colhidas amostras de sangue para realização de testes serológicos. Ao dia 30, o oclacitinib não teve um efeito estatisticamente significativo na reação aos testes intradérmicos ou serológicos, o que, segundo os autores, sugere não ser necessário interromper a administração do medicamento nos trinta dias anteriores à realização dos testes alergológicos (Clear, Petersen, Rosser Jr & Ruggiero, 2015).

No entanto, desconhece-se qual o impacto da administração prolongada de oclacitinib na reação a estes testes, bem como se utilização de oclacitinib pode aumentar ou reduzir a eficácia da imunoterapia alérgico-específica (Pendergraft, 2015).

Recentemente, Marsella e Ahrens (2016) verificaram que o oclacitinib pode retardar a ocorrência de novas sensibilizações em cães atópicos. O estudo foi realizado em dez cães atópicos de raça *Beagle*, distribuídos por dois grupos que receberam oclacitinib ou placebo. Administrou-se o alérgeno de *Cynodon dactylon* a esses cães, por via epicutânea, b.i.d., durante 4 meses e comparou-se o período de tempo que demoravam a desenvolver uma reação positiva ao alérgeno. As investigadoras obtiveram uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, tendo os cães tratados com oclacitinib demorado em média o dobro do tempo a ficarem sensibilizados face ao alérgeno, em relação aos que receberam placebo (Marsella & Ahrens, 2016).

6.3.6. Considerações finais relativas ao fármaco

Em suma, o oclacitinib constitui uma nova opção terapêutica, que pode ser utilizada em alternativa aos fármacos habitualmente utilizados no manejo da DAC e de outras dermatites de origem alérgica, nomeadamente os glucocorticoides de administração oral e a ciclosporina. Este fármaco tem eficácia comprovada na redução do prurido e das lesões cutâneas e é bem tolerado e seguro a curto prazo, sem causar muitos dos efeitos indesejáveis que surgem

associados à administração dos glucocorticoides. A segurança da sua utilização a longo prazo ainda é pouco conhecida, pelo que deverá ser continuamente avaliada no decurso da experiência clínica.

6.4. Anticorpo monoclonal anti-IL31 canina

Recentemente foi desenvolvida e introduzida no mercado uma nova terapêutica à base do anticorpo monoclonal anti-IL31 canina (lokivetmab, Cytopoint®, Zoetis), cuja eficácia e segurança foram comprovadas em cães com DAc (Michels et al., 2016a; Michels et al., 2016b; Zoetis United States, 2016). Este anticorpo liga-se especificamente à IL-31, neutralizando esta citocina e impedindo, desta forma, que se ligue aos recetores dos nervos cutâneos sensitivos. Estudos clínicos demonstraram uma redução significativa do grau de prurido e do CADESI-03 em cães com DAc, comparativamente a um grupo placebo. A administração é realizada por via subcutânea, na dose mínima de 1 mg/kg de peso corporal, a cada 4 semanas (Michels et al., 2016a; Michels et al., 2016b; Zoetis United States, 2016). Porém, esta terapêutica ainda não está disponível em Portugal.

Capítulo III Avaliação da resposta ao tratamento com oclacitinib

1. Introdução

O oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) começou a ser comercializado no início de 2014 nos Estados Unidos da América e em alguns países da Europa (Zoetis, 2013b; Zoetis, 2014e; Zoetis, 2016c) e em 2016 em Portugal. Visto ser um fármaco recente, as informações relativas à sua utilização na prática clínica poderão complementar os conhecimentos já existentes sobre a sua eficácia e segurança a curto e longo prazo; exemplificar a sua aplicabilidade em doentes com características particulares; bem como gerar novas questões de investigação. Também é importante averiguar a opinião e o grau de satisfação dos tutores dos animais com esta nova opção terapêutica.

Anteriormente ao seu lançamento em Portugal, a equipa do serviço de Dermatologia e Imunoalergologia do HEV da FMV-ULisboa obteve uma Autorização de Utilização Especial, da Direção Geral de Alimentação e Veterinária, em casos clínicos de DAC mais complicados e por vezes refratários a outras terapêuticas. A experiência clínica da utilização deste novo medicamento em cães com DAC seguidos em consulta de referência de dermatologia motivou a realização do presente estudo.

2. Objetivos

Este estudo teve como principal objetivo avaliar a resposta de uma amostra de cães com DAC ao tratamento com oclacitinib (Apoquel®, Zoetis), através da determinação do grau de prurido e da opinião dos tutores sobre o tratamento e a qualidade de vida durante o mesmo. Em complemento, também se procurou investigar a ocorrência de algumas particularidades da utilização deste fármaco, divulgadas por médicos veterinários noutros países, nomeadamente a alteração da resposta ao tratamento com a redução da frequência de administração (b.i.d. para s.i.d.) e o agravamento dos sinais clínicos com a interrupção da administração do medicamento.

3. Materiais e métodos

3.1. Critérios de seleção dos animais

Neste estudo foram incluídos cães seguidos nas consultas do serviço de Dermatologia e Imunoalergologia do HEV da FMV-ULisboa, com diagnóstico clínico de DAC e que iniciaram o tratamento com oclacitinib (Apoquel®) entre março de 2016 e janeiro de 2017.

Nessas consultas, o diagnóstico de DAC foi realizado pelo médico veterinário assistente com base na anamnese, nos sinais clínicos compatíveis ao exame dermatológico, nos critérios de *Favrot* e após exclusão de outras doenças cutâneas pruriginosas, incluindo sarna sarcóptica (com tratamento antiparasitário específico), DAPP e RCAOA (com dieta de eliminação caseira

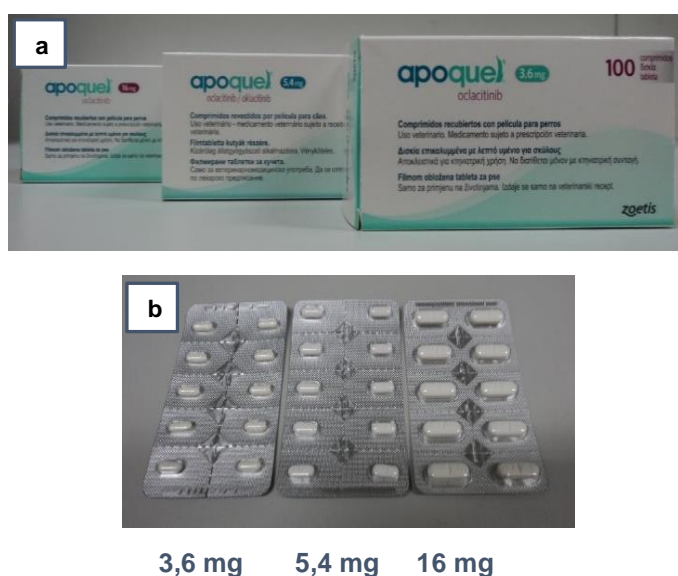
ou comercial, dada em exclusividade durante um período de 6-8 semanas, seguida de teste de provocação com a dieta habitual durante 2 semanas).

A decisão clínica sobre a iniciação do tratamento com oclacitinib teve em conta a anamnese, os antecedentes médico-cirúrgicos, o exame dermatológico e os resultados dos exames complementares de diagnóstico de cada animal, a fim de evitar a sua utilização em cães que apresentassem evidência clínica de demodicose, infecção cutânea grave (bacteriana ou por *Malassezia*), neoplasia maligna ou afeções causadoras de imunossupressão.

O médico veterinário assistente prescreveu a administração de oclacitinib (Apoquel®) a cães com mais de 12 meses de idade, na dose inicial de 0,4 a 0,6 mg/kg de peso corporal, duas vezes ao dia durante 14 dias, seguida da mesma dose, uma vez ao dia, como tratamento de manutenção. Essa prescrição foi realizada no âmbito de uma abordagem terapêutica multimodal, individualizada a cada doente, sendo administrado concomitantemente a outros medicamentos e/ou produtos de uso veterinário que incluíram: glucocorticoides de administração oral e/ou tópica, antibióticos de administração oral ou injetável, antifúngicos de administração oral e/ou tópica, suplementos de ácidos gordos essenciais, ectoparasiticidas de administração oral ou tópica, medicamentos otológicos e champôs medicamentosos; bem como imunoterapia alérgico-específica.

Os comprimidos de oclacitinib foram fornecidos aos tutores em *blisters* (figura 12), sendo necessárias visitas periódicas para dispensa do medicamento.

Figura 12: Embalagens de 100 comprimidos de oclacitinib (Apoquel®, Zoetis) (a), constituídas por *blisters* de 10 comprimidos dispostos de acordo com a dosagem (3,6 mg; 5,4 mg e 16 mg) (b).



Fotografias originais.

Os critérios de inclusão e exclusão dos animais no estudo são apresentados na tabela 6.

Tabela 6: Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão
<ul style="list-style-type: none">▪ Diagnóstico clínico de dermatite atópica canina;▪ Administração de oclacitinib (Apoquel®) na posologia recomendada, durante pelo menos 28 dias;▪ Tutoros que concordaram em participar no estudo e preencher um questionário.
Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none">▪ Interrupção definitiva do tratamento antes dos 28 dias;▪ Existência de outras doenças, além da DAC, que pudessem interferir com as respostas dos tutores.

3.2. Consulta dos registos médicos

Numa primeira fase consultaram-se os registos da dispensa do medicamento pelo serviço de Dermatologia do HEV-FMV e os registos médicos dos cães com DA que iniciaram o tratamento com oclacitinib, disponíveis no software de gestão clínica QVET®.

Do historial clínico de cada animal selecionaram-se os seguintes dados: a) raça, género, estado reprodutivo e idade no início do tratamento com oclacitinib; b) idade de início dos primeiros sinais clínicos da DAC, realização prévia de testes alergológicos (intradérmicos e/ou serológicos) e terapêutica anterior (glucocorticoides de administração oral, ciclosporina A e/ou imunoterapia alérgico-específica); c) grau de prurido na consulta de prescrição do tratamento com oclacitinib; d) informações sobre o exame dermatológico e os exames complementares de diagnóstico, que permitissem classificar a DAC em não complicada ou complicada (por piodermite, dermatite por *Malassezia* e/ou outras afeções dermatológicas que complicassem o quadro clínico); e) medicação prescrita para administração concomitante ao oclacitinib; f) informação sobre a resposta ao tratamento (incluindo o grau de prurido durante o mesmo e efeitos adversos), bem como sobre o exame dermatológico e a medicação concomitante.

3.3. Avaliação da resposta ao tratamento

A avaliação da resposta dos cães ao tratamento com oclacitinib foi realizada através da determinação do grau de prurido e da realização de um questionário aos tutores com perguntas referentes ao tratamento e à qualidade de vida durante o mesmo. Para tal, estes foram abordados durante as consultas de reavaliação, nas visitas para dispensa do medicamento ou através do contacto por via telefónica e por correio eletrónico.

3.3.1. Determinação do grau de prurido

O grau de prurido foi atribuído pelos tutores antes e aos 28 dias de tratamento, recorrendo a uma adaptação da escala de gravidade do prurido (Hill et al., 2007; Rybníček et al., 2009), neste caso numerada de 0 a 10 (anexo 6), sendo 0 um animal sem prurido e 10 um animal com prurido muito grave e quase contínuo, que não cessa independentemente do que esteja a acontecer à sua volta (inclusive no momento da consulta). O prurido foi descrito aos tutores como a sensação desagradável de comichão, que nos cães se manifesta por coçar, lambem, morder e/ou esfregar regiões do corpo e foi-lhes solicitado que atribuissem um valor ao prurido do seu animal baseando-se na numeração e nas descrições da escala.

3.3.2. Elaboração do questionário

O questionário realizado aos tutores aos 28 dias de tratamento foi adaptado do desenvolvido e validado por Favrot e colaboradores (Favrot et al., 2010a; Linek & Favrot, 2010), que permite avaliar o impacto da DAc na qualidade de vida dos cães afetados e dos seus tutores e a perceção destes sobre a resposta à terapêutica atual. O mesmo é composto por 23 questões (3 de avaliação geral e 20 complementares) organizadas em três partes: a primeira referente à qualidade de vida dos tutores (6 questões), a segunda relativa à qualidade de vida do animal (8 questões) e a terceira sobre a terapêutica em curso, particularmente com o oclacitinib (9 questões). Cada questão tem 5 opções de resposta, que refletem a concordância, discordância ou ausência de opinião do tutor. Na análise dos resultados, as respostas foram convertidas num código numérico que variou entre 0 (discordo completamente) a 4 (concordo completamente). Considerando que a relação de proximidade que o tutor tem com o seu animal pode afetar a sua perceção do impacto da doença na qualidade de vida de ambos, incluiu-se também o grupo de 8 questões que permitem quantificar a relação tutor-animal (RTA), podendo esta variar entre -8 e +8 (Favrot et al., 2010a). Quanto maior a pontuação da RTA, maior a ligação entre o tutor e o seu cão, sendo que um valor superior a 3 corresponde a uma relação muito estreita entre ambos (Linek & Favrot, 2010).

Para obter informações mais específicas sobre o tratamento com o oclacitinib, foram elaboradas e incluídas 10 questões sobre a resposta a esta terapêutica. Nestas questões também se teve em consideração algumas particularidades do tratamento com este fármaco, divulgadas por médicos veterinários noutros países, nomeadamente que se pode verificar um aumento do prurido em alguns cães na transição da administração a cada 12 horas (b.i.d.) para a cada 24 horas (s.i.d.); e que a interrupção da administração pode resultar num rápido aumento do prurido, por vezes, num grau superior ao presente no início do tratamento (Falk & Ferrer, 2015; Pendergraft, 2015; Marsella, 2016). Assim sendo, este conjunto de questões aborda a) a forma como o animal respondeu ao tratamento com este medicamento; b) se os tutores notaram alteração nessa resposta quando passaram a administrar o medicamento

apenas uma vez ao dia; c) se já interromperam a administração do medicamento e, se sim, se essa interrupção foi temporária ou definitiva, por que razão interromperam e como é que o animal ficou após a interrupção; d) se desde que iniciaram o tratamento notaram algum dos efeitos adversos indicados no RCM do Apoquel® ou outros; e) se mantêm a administração concomitante de outros medicamentos indicados para a doença de pele do animal e, se sim, quais; e, por fim, f) qual o seu grau de satisfação com este tratamento. Anteriormente à aplicação do questionário aos tutores dos animais, estas questões foram apresentadas a um grupo de oito pessoas, estando duas relacionadas com o estudo, três não relacionadas com o mesmo, mas com formação médico-veterinária, e três sem relação com o estudo, nem formação médico-veterinária. Este pré-teste teve como objetivos adequar o vocabulário e a formulação das questões à população-alvo, evitando que existissem dúvidas na sua interpretação e na escolha das respostas.

A versão final do questionário (anexo 7) está subdividida em três secções, sendo a primeira constituída pelas questões referentes à relação tutor-animal, a segunda pelas questões sobre a resposta ao tratamento com oclacitinib formuladas para este estudo e a terceira pelas questões de qualidade de vida e resposta ao tratamento adaptadas do questionário de Favrot e colaboradores (Favrot et al., 2010a; Linek & Favrot, 2010).

O questionário foi disponibilizado aos tutores em formato impresso ou digital (formulário *online*) e estes foram instruídos a basear-se na sua perceção mais recente do impacto da DAC na sua qualidade de vida e na do seu cão, considerando a influência que o tratamento com oclacitinib pudesse ter nas respostas às questões.

As respostas obtidas foram inseridas *online* num “formulário do Google®” e organizadas numa base de dados do programa Microsoft Office Excel®.

3.4. Análise estatística

A análise estatística dos dados recolhidos das fichas clínicas dos animais, do grau de prurido e das respostas ao questionário foi realizada recorrendo aos programas Microsoft Office Excel® 2016 e R® (versão 3.3.1). Utilizaram-se métodos de estatística descritiva para descrever e sumarizar esses dados.

De modo a avaliar se existia diferença significativa entre os valores do grau de prurido antes e aos 28 dias de tratamento com oclacitinib, que não seguiam uma distribuição normal, utilizou-se o teste não-paramétrico *Wilcoxon signed rank test*, para duas variáveis emparelhadas.

Para verificar se o género e a classe etária dos tutores tiveram influência nas respostas às questões gerais 1, 2 e 3 e no valor da RTA utilizaram-se os testes não-paramétricos *Wilcoxon rank sum test* e *Kruskal-Wallis rank sum test*, respetivamente.

Na avaliação da existência de relação entre as variáveis (respostas ao questionário, grau de prurido após 28 dias de tratamento, valor da RTA e duração da doença) foi utilizado o teste de correlação de *Spearman*.

Nos testes realizados foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

4. Resultados

Entre março de 2016 e janeiro de 2017, 50 cães com diagnóstico clínico de DAc iniciaram tratamento com oclacitinib no HEV da FMV-ULisboa. Neste estudo apenas foram incluídos 40 cães, aos quais foi possível realizar uma avaliação da resposta ao tratamento, baseada no grau de prurido e na realização do questionário aos seus tutores.

4.1. Caracterização da amostra em estudo

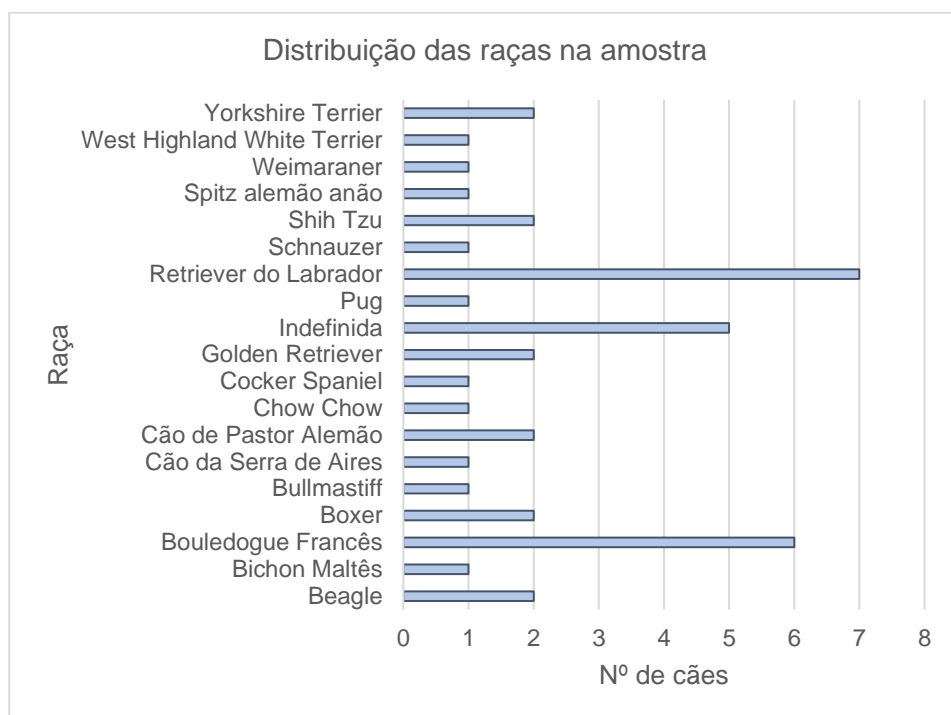
A amostra em estudo ($n = 40$) era constituída por 19 fêmeas (7 inteiras e 12 ovariectomizadas) e 21 machos (16 inteiros e 5 orquiectomizados) (tabela 7). A maioria dos animais (87,5%, 35/40) era de raça definida (tabela 7), sendo as raças mais representadas o *Retriever* do Labrador (7/40) e o Bouledogue francês (6/40) (gráfico 5).

Tabela 7: Caracterização da amostra em estudo, em relação à raça e ao género e estado reprodutivo.

Variáveis	FA (n)	FR (%)
Distribuição por raça		
Raça definida	35	87,5%
Raça indefinida	5	12,5%
Distribuição por género e estado reprodutivo		
Fêmeas	19	47,5%
Inteiras	7	17,5%
Ovariectomizadas	12	30,0%
Machos	21	52,5%
Inteiros	16	40,0%
Orquiectomizados	5	12,5%

Legenda: FA, frequência absoluta; FR, frequência relativa em percentagem.

Gráfico 5: Distribuição das raças na amostra em estudo.



Nota: A denominação das raças foi realizada seguindo, como referência, a lista de raças reconhecidas pelo Clube Português de Canicultura.

No início do tratamento com oclacitinib, a idade dos cães variava entre 1 ano e 13 anos, com um valor médio de 4,5 anos e uma mediana de 4 (tabela 8). 30% (12/40) dos animais apresentavam idade jovem (inferior a 3 anos), 62,5% (25/40) idade adulta (entre 3 a 7 anos) e 7,5% (3/40) idade sénior a geriátrica (mais de 7 anos) (gráfico 6).

A idade em que se iniciaram os primeiros sinais clínicos da DAC variou entre 2 meses e 5 anos, com um valor médio de 1,8 anos e uma mediana de 1,45 (tabela 8). Em 72,5% dos animais (29/40) os primeiros sinais clínicos da doença surgiram antes dos 3 anos de idade. A duração da doença até ao início do tratamento com oclacitinib variou entre 6 e 120 meses, com um valor médio de 32 meses e uma mediana de 24 meses (tabela 8) e era igual ou superior a 1 ano em 85% dos animais (34/40).

Gráfico 6: Distribuição da amostra em estudo por idade, no início do tratamento com oclacitinib.

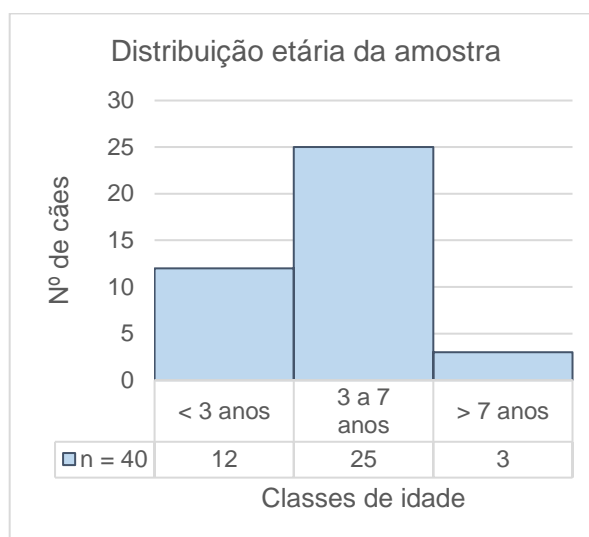


Tabela 8: Caracterização da amostra em estudo, em relação à idade e duração da doença no início do tratamento com oclacitinib.

Variáveis	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade em que surgiram os primeiros sinais clínicos (anos)	1,80	1,42	1,45	0,2	5
Idade no início do tratamento (anos)	4,47	2,67	4	1	13
Duração da doença (meses)	32,1	26,56	24	6	120

4.1.1. Exame dermatológico

Na consulta em que se prescreveu o início do tratamento com oclacitinib, 60% dos cães (24/40) apresentavam DA complicada e 40% (16/40) DA não complicada. Nos casos clínicos de DA complicada diagnosticou-se simultaneamente: piodermite (32,5%, 13/40), dermatite por *Malassezia* (27,5%, 11/40), otite complicada por infecção (27,5%, 11/40) e dermatite piogranulomatosa profunda (5%, 2/40) (tabela 9).

Tabela 9: Registos do exame dermatológico na consulta de prescrição do oclacitinib.

Variáveis	FA (n)	FR (%)
Dermatite atópica		
Não complicada	16	40,0%
Complicada	24	60,0%
Sobrecrescimento ou infecção cutânea		
Bacteriana	8	20,0%
<i>Malassezia</i>	6	15,0%
Mista (Bacteriana e <i>Malassezia</i>)	5	12,5%

Otite complicada por infecção		
Bacteriana	2	5,0%
<i>Malassezia</i>	4	10,0%
Mista (Bacteriana e <i>Malassezia</i>)	5	12,5%

4.1.2. Terapêutica anterior e concomitante

Anteriormente ao tratamento com oclacitinib, 50% dos cães (20/40) realizavam regularmente administração oral de glucocorticoides para controlo do prurido, de forma contínua e prolongada (2/40) ou em períodos de crise (18/40). 37,5% (15/40) dos animais já tinham sido medicados com ciclosporina, mas interromperam devido a uma ausência de melhoria significativa dos sinais clínicos, associada em 7,5% (3/40) a intolerância ao tratamento (sinais gastrointestinais).

Em 45% dos cães (18/40) já se tinham realizado testes alergológicos (intradérmicos ou serológicos) com resultados positivos e a imunoterapia alergénio-específica tinha sido iniciada em 22,5% dos animais (9/40) (tabela 10).

Na consulta em que se iniciou o tratamento com oclacitinib, o médico veterinário assistente prescreveu a administração concomitante de outros medicamentos e produtos de uso veterinário, no âmbito de uma abordagem terapêutica multimodal, incluindo glucocorticoides de administração oral (40%, 16/40) ou tópica (70%, 28/40), antibióticos (32,5%, 13/40), antifúngicos (27,5%, 11/40), medicamentos otológicos, ácidos gordos essenciais, antiparasitários externos, champôs medicamentosos e imunoterapia alergénio-específica (tabela 10).

Na fase de manutenção do tratamento com oclacitinib, houve necessidade de recorrer aos glucocorticoides de administração oral em 7,5% dos animais (3/40). Os glucocorticoides de administração tópica foram mantidos como terapêutica proactiva (duas vezes por semana) e em períodos de crise. Relativamente aos antibióticos, a sua utilização foi reduzida, mas no caso dos antifúngicos de administração oral manteve-se em igual percentagem. O recurso à imunoterapia alergénio-específica aumentou em 15% (tabela 10).

Durante este período, não se observaram efeitos adversos que pudessem resultar de interações medicamentosas.

Tabela 10: Terapêutica anterior e concomitante ao oclacitinib.

Fármacos e terapêuticas	FA (n)	FR (%)
Anterior		
Glucocorticoides de administração oral ^a	20	50,0%
Ciclosporina A	15	37,5%
Imunoterapia alergénio-específica	9	22,5%

Prescrição no início do tratamento com oclacitinib		
Glucocorticoides de administração oral	16	40,0%
Glucocorticoides de administração tópica	28	70,0%
Antibióticos de administração oral ou injetável	13	32,5%
Antifúngicos de administração oral	5	12,5%
Antifúngicos de administração tópica	6	15,0%
Ácidos gordos essenciais	7	17,5%
Medicamentos otológicos	11	27,5%
Banhos com champôs medicamentosos	33	82,5%
Ectoparasitidas de administração oral ou tópica	21	52,5%
Imunoterapia alérgico-específica	8	20,0%
Outros:		
Analgésicos de administração oral	2	5,0%
AINEs de administração oral	1	2,5%
Anticonvulsivos de administração oral	1	2,5%
Administração durante o tratamento de manutenção com oclacitinib		
Glucocorticoides de administração oral	3	7,5%
Glucocorticoides de administração tópica	28	70,0%
Antibióticos de administração oral ou injetável	5	12,5%
Antifúngicos de administração oral	5	12,5%
Antifúngicos de administração tópica	10	25,0%
Ácidos gordos essenciais	6	15,0%
Medicamentos otológicos	10	25,0%
Banhos com champôs medicamentosos	37	92,5%
Imunoterapia alérgico-específica	14	35,0%
Outros:		
Anticonvulsivos de administração oral	1	2,5%
Condroprotetores	1	2,5%
Nº total de animais	40	

^a administração frequente (pelo menos 5 dias por mês), de forma intermitente ou contínua.

4.2. Resposta ao tratamento

4.2.1. Grau de prurido antes e durante o tratamento

O registo do grau de prurido de cada animal, antes e aos 28 dias de tratamento com oclacitinib, é apresentado no anexo 8.

Antes de iniciar o tratamento com oclacitinib, o grau de prurido da amostra em estudo variava entre 0 e 10, com um valor médio de $6,6 \pm 2,28$ (correspondendo a prurido moderado) e uma mediana de 7. Aos 28 dias de tratamento, o grau de prurido variou entre 0 e 7, com um valor médio de $3,2 \pm 1,56$ (correspondendo a prurido ligeiro) e uma mediana de 3.

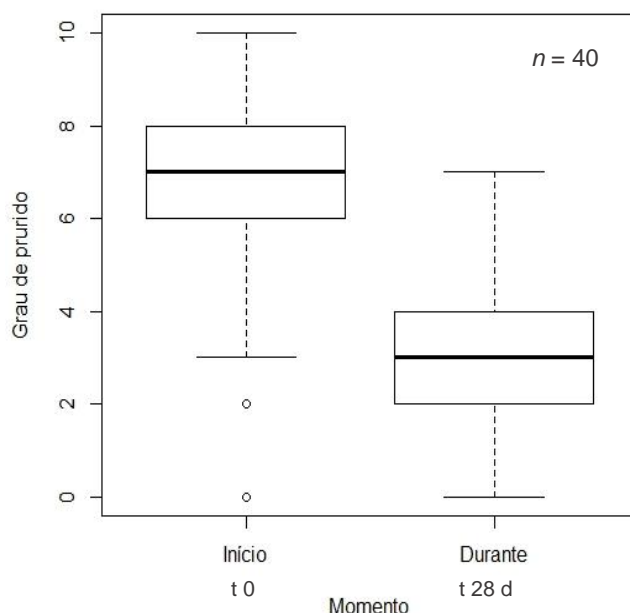
Através do teste não paramétrico *Wilcoxon signed rank test*, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os valores de prurido antes e aos 28 dias de tratamento com oclacitinib ($W = 717,5$, $p < 0,001$).

Ao comparar os graus de prurido nesses dois momentos, obteve-se uma redução em 87,5% dos animais (35/40), que em média foi de 57,2%. A redução do grau de prurido foi $\geq 50\%$ em

62,5% dos cães (25/40). Na numeração da escala, a redução foi ≥ 2 em 85% dos animais (34/40).

O gráfico 7 consiste nos diagramas de extremos e quartis que representam a dispersão dos valores do grau de prurido da amostra em estudo, antes e aos 28 dias de tratamento com oclacitinib. Antes do tratamento, 50% dos animais apresentavam um grau de prurido entre 6 e 8 (prurido moderado a grave), 25% tinham um valor abaixo de 6 e 25% acima de 8. Os valores de prurido discrepantes (*outliers*) correspondem a cães que estavam a ser medicados com glucocorticoides de administração oral quando o médico veterinário prescreveu o oclacitinib. Durante o tratamento com o oclacitinib foi evidente uma redução no grau de prurido da generalidade da amostra populacional, com 50% dos animais a apresentarem um valor entre 2 e 4 (prurido muito ligeiro a ligeiro), 25% abaixo de 2 e 25% acima de 4.

Gráfico 7: Diagramas de extremos e quartis (caixas-de-bigodes ou *boxplots*) representativos do grau de prurido da amostra em estudo, antes e aos 28 dias de tratamento com oclacitinib.



Legenda: As caixas representam a distribuição central das observações, delimitada pelo primeiro e terceiro quartis, e as barras centrais correspondem à mediana; as caudas da distribuição indicam os valores extremos; os círculos representam os *outliers*.

Na tabela 11, o grau de prurido é classificado em cinco intervalos e são indicadas as contagens dos animais que se enquadravam em cada um, antes e aos 28 dias de tratamento com oclacitinib. Antes do tratamento 87,5% dos animais (35/40) apresentavam um grau de prurido superior a 4, sendo moderado a muito grave. Os três animais com um grau de prurido menor ou igual a 2 estavam a ser medicados com glucocorticoides de administração oral. Aos 28 dias de tratamento, verificou-se uma redução geral no grau de prurido da amostra em

estudo, com 85% dos animais (34/40) a apresentarem um grau de prurido igual ou inferior a 4, ou seja, ligeiro a muito ligeiro. Apenas 5% (2/40) tinham um grau de prurido entre 6 e 8 durante o tratamento com oclacitinib.

Tabela 11: Classificação do grau de prurido, de acordo com a escala visual analógica, na amostra em estudo, antes e aos 28 dias de tratamento com oclacitinib.

Grau de prurido	Prurido t0		Prurido t28	
	FA (n)	FR (%)	FA (n)	FR (%)
Prurido normal a muito ligeiro (≤ 2)	3	7,5%	13	32,5%
Prurido muito ligeiro a ligeiro (>2 a ≤ 4)	2	5,0%	21	52,5%
Prurido ligeiro a moderado (>4 a ≤ 6)	14	35,0%	4	10,0%
Prurido moderado a grave (>6 a ≤ 8)	14	35,0%	2	5,0%
Prurido grave a muito grave (>8)	7	17,5%	0	0

4.2.2. Respostas aos questionários e informações clínicas

Os questionários foram respondidos por 40 tutores, dos quais 62,5% (25/40) eram do género feminino e 37,5% (15/40) eram do género masculino. Relativamente à distribuição etária, 22,5% (9/40) tinham idade inferior a 30 anos, 72,5% (29/40) tinham idade entre 30 e 60 anos e 5% (2/40) tinham idade superior a 60 anos. Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre as respostas às questões gerais 1, 2 e 3, consoante o género e a classe etária dos tutores que responderam ao questionário (tabela 12).

Tabela 12: Comparação entre as respostas às questões gerais, consoante o género e a idade do tutor.

Variáveis	QG1		QG2		QG3	
	Mediana da resposta	Valor p	Mediana da resposta	Valor p	Mediana da resposta	Valor p
Género ^a do tutor						
Feminino	3	0,23	3	0,50	3	0,69
Masculino	2		3		3	
Idade ^b do tutor						
Menos de 30 anos	3	0,87	3	0,75	3	0,90
Entre 30 a 60 anos	2		3		3	
Mais de 60 anos	2		3,5		3	

Legenda:

QG significa questão geral

^a utilizou-se o *Wilcoxon rank sum test*, considerando uma diferença significativa quando $p < 0,05$;

^b utilizou-se o *Kruskal-Wallis rank sum test*, considerando uma diferença significativa quando $p < 0,05$.

4.2.2.1. Secção I – Questões referentes à relação tutor-animal (RTA)

Na amostra populacional em estudo, a relação tutor-animal (RTA) variou entre 0 e 8 (sendo positiva em 92,5% dos casos), com um valor médio de $3,75 \pm 2,27$ e uma mediana de 4. Em 52,5% dos casos (21/40), a RTA foi superior a 3, correspondendo a uma relação muito estreita entre os tutores e os seus cães. Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os valores da RTA, consoante o género e a classe etária do tutor que respondeu ao questionário (tabela 13).

Tabela 13: Comparação entre os valores da RTA, consoante o género e a idade do tutor.

Variáveis	RTA	
	Mediana	Valor de <i>p</i>
Género ^a do tutor		
Feminino	3	0,22
Masculino	5	
Idade ^b do tutor		
Menos de 30 anos	4	0,54
Entre 30 a 60 anos	3	
Mais de 60 anos	5	

Legenda: ^a utilizou-se o *Wilcoxon rank sum test*; ^b utilizou-se o *Kruskal-Wallis rank sum test*, considerando uma diferença significativa quando $p < 0,05$.

4.2.2.2. Secção II – Questões referentes à resposta do animal ao tratamento com oclacitinib

As respostas dos tutores às questões específicas sobre o tratamento com oclacitinib são apresentadas na tabela 14.

Com base na perceção dos tutores, 90% dos animais (36/40) melhoraram muito com este tratamento e em 75% (30/40) não foi evidente uma alteração na resposta ao tratamento quando o medicamento passou a ser administrado apenas uma vez ao dia. Porém, 15% (6/40) pioraram ligeiramente e um animal (2,5%) piorou muito.

Dois tutores mencionaram que o tratamento de manutenção com oclacitinib não alivia os sinais clínicos do seu animal até à administração seguinte, tendo notado que se intensificam a partir de determinada hora. Um desses cães tomava o medicamento ao início da manhã e começava a exibir prurido mais intenso à noite, enquanto o outro tomava ao fim da tarde e começava a piorar a meio da tarde do dia seguinte.

Durante o tratamento, 42,5% dos tutores (17/40) interromperam a administração do medicamento, de forma temporária em 88,2% dos casos (15/17). As principais razões para a interrupção da administração incluíram a falta do medicamento, razões médico-cirúrgicas (interrupção para realização de vacinação ou intervenções cirúrgicas) e falta de adesão dos tutores à terapêutica. Tendo em conta a perceção dos tutores, após a interrupção 35,3% dos animais (6/17) pioraram muito e 29,4% (5/17) pioraram ligeiramente, mas nos restantes 35,3% (6/17) os sinais clínicos não se alteraram.

A maioria dos tutores revelou-se satisfeita (42,5%, 17/40) ou muito satisfeita (50%, 20/40) com o tratamento com oclacitinib.

Tabela 14: Respostas dos tutores ao questionário sobre o tratamento com oclacitinib (secção II).

Resposta ao tratamento com oclacitinib	FA (n)	FR (%)
1. Resposta do cão ao tratamento com oclacitinib		
Piorou muito	0	0
Piorou ligeiramente	0	0
Não piorou, nem melhorou	1	2,5%
Melhorou ligeiramente	3	7,5%
Melhorou muito	36	90,0%
2. Alteração na resposta ao tratamento com oclacitinib quando administração passou de b.i.d. para s.i.d.		
Piorou muito	1	2,5%
Piorou ligeiramente	6	15,0%
Não piorou, nem melhorou	30	75,0%
Melhorou ligeiramente	2	5,0%
Melhorou muito	1	2,5%
3. Interrupção do tratamento com oclacitinib	17	42,5%
3.1. Temporária	15	88,2%
Definitiva	2	11,9%
3.2 Razão da interrupção do tratamento		
Por falta do medicamento	8	47,1%
Por razões económicas	0	0
Porque não estava a notar melhoria	1	5,9%
Por razões médico-cirúrgicas	4	23,5%
Outra razão	4	23,5%
3.3. Como é que o cão ficou após a interrupção do tratamento		
Piorou muito	6	35,3%
Piorou ligeiramente	5	29,4%
Não piorou, nem melhorou	6	35,3%
Melhorou ligeiramente	0	0
Melhorou muito	0	0
6. Grau de satisfação geral com o tratamento com oclacitinib		
Insatisfeito	1	2,5%
Pouco satisfeito	2	5,0%
Satisfeito	17	42,5%
Muito satisfeito	20	50,0%

4.2.2.3. Efeitos adversos

Na tabela 15 são apresentados os efeitos adversos que foram identificados em 37,5% dos cães (15/40) durante o tratamento com oclacitinib. Alguns foram assinalados pelos tutores nas respostas aos questionários e outros foram indicados nas consultas de reavaliação dos animais.

Numa cadela de raça indefinida, com 3 anos de idade, verificou-se desenvolvimento de fibropapilomas numa lesão papular que já estava presente antes de iniciar o tratamento.

Noutros cinco cães surgiram nódulos cutâneos ou subcutâneos durante o tratamento, nomeadamente dois quistos de retenção de queratina numa cadela de raça *Weimaraner* com 3 anos de idade, identificados 5 meses e meio após o início do tratamento; um lipoma numa cadela de raça *Retriever* do Labrador com 4 anos e meio, 3 meses após o início do tratamento; um histiocitoma num cão de raça *Retriever* do Labrador com 6 anos, 4 meses após o início do tratamento; outro histiocitoma numa cadela de raça indefinida com 4 anos, 7 meses após o início do tratamento; e um hemangioma/quisto hemático numa cadela de raça Cão da Serra de Aires com 2 anos, 7 meses após o início do tratamento. Assim sendo, a incidência de nódulos cutâneos ou subcutâneos nesta amostra populacional durante o tratamento com oclacitinib foi de 15% (6/40).

Tabela 15: Efeitos adversos identificados na amostra em estudo durante o tratamento com oclacitinib.

Efeitos adversos	FA (n)	FR (%)
Vômito ^a	1	2,5%
Diarreia ^a	1	2,5%
Perda de apetite ^a	3	7,5%
Aumento da sede ^a	2	5,0%
Poliúria	1	2,5%
Aparecimento de nódulos cutâneos ou subcutâneos ^b	6	15,0%
Aumento da queda de pelo ^a	2	5,0%
Letargia (“está mais quieto do que o normal”) ^a	1	2,5%
Nenhum	25	62,5%

^aIndicados pelos tutores nas respostas aos questionários.

^bPapilomas, quistos de retenção de queratina, histiocitoma, lipoma, hemangioma ou quisto hemático (diagnóstico realizado por exame citológico/histopatológico de amostra colhida por PAAF ou biópsia cutânea).

4.2.2.4. Secção III – Questões sobre a qualidade de vida e o tratamento com oclacitinib

Na tabela 16 são apresentadas as respostas dos tutores às questões da secção III do questionário. As respostas “concordo completamente” e “concordo” foram reunidas no grupo “concordo”, assim como as respostas “discordo completamente” e “discordo” foram reunidas no grupo “discordo”.

Durante o tratamento com oclacitinib, 50% dos tutores (20/40) concordaram e 37,5% (15/40) discordaram que a DAC tem um impacto negativo na sua qualidade de vida e na da sua família (QG1). 72,5% (29/40) concordaram que a doença de pele do seu cão os faz sentir tristes (Qc2) e 47,5% (19/40) consideraram que o manejo da doença tem sido desgastante para eles (Qc3). Porém, para 65% dos tutores (26/40) a doença não altera a normalidade da sua vida familiar (Qc4) e para 82,5% (33/40) não os impede de deixar o animal ao cuidado de outras pessoas (Qc5).

Relativamente à qualidade de vida do animal, 67,5% dos tutores (27/40) concordaram que é afetada negativamente pela DAc (QG2). Contudo, na opinião da maioria dos tutores ($\geq 95\%$) o seu cão encontra-se feliz (Qc6), ativo e brincalhão (Qc7). 90% dos tutores (36/40) consideraram que o seu cão dorme bem (Qc8) e 65% (26/40) discordaram que o animal acorda durante a noite para se coçar, lamber e/ou morder (Qc9). Para 75% dos tutores (30/40) a DAc não parece afetar o comportamento do seu cão (Qc10). Do mesmo modo, 70% (28/40) discordaram que o cão está “cansado” devido à sua doença de pele (Qc11).

Grande parte dos tutores (87,5%, 35/40) concordou que o seu cão precisará de tratamento e cuidados para toda a vida, devido à doença de pele (Qc13). No que diz respeito ao tratamento atual, 82,5% dos tutores (33/40) consideraram que o oclacitinib pode melhorar ou estabilizar a DAc a longo prazo (QG3). Adicionalmente, 77,5% dos tutores (31/40) revelaram estarem confiantes de que o tratamento com este medicamento é eficaz, mas 20% (8/40) não emitiram opinião sobre esta questão (Qc15). A percentagem de tutores que concordaram, discordaram ou não opinaram sobre não terem a certeza de qual o melhor tratamento para o seu cão (Qc14) é idêntica e ronda os 30% (12/40) a 37,5% (15/40). A administração do medicamento, pela via oral, não parece constituir um incómodo para 87,5% dos animais (35/40) (Qc12). Em termos de segurança, 77,5% dos tutores (31/40) consideraram que o tratamento com oclacitinib não causa efeitos secundários ao seu animal (Qc16), mas 47,5% (19/40) revelaram-se preocupados com os efeitos secundários a curto e longo prazo (Qc17). Os custos do medicamento também são um foco de preocupação para 75% dos tutores (30/40) dos cães que estão a realizar este tratamento (Qc18). No entanto, 52,5% (21/40) discordaram que têm de limitar outras despesas para poder pagar o tratamento do seu animal (Qc19).

Por fim, todos os tutores (100%, 40/40) discordaram com a afirmação de que pensam em recorrer à eutanásia do seu cão por causa da DAc (Qc20).

Tabela 16: Respostas dos tutores ao questionário de qualidade de vida e resposta ao tratamento (secção III).

Questão	Discorda		Não concorda, nem discorda		Concorda	
	FA (n)	FR (%)	FA (n)	FR (%)	FA (n)	FR (%)
QG1	15	37,5	5	12,5	20	50,0
Qc1	3	7,5	6	15,0	31	77,5
Qc2	7	17,5	4	10,0	29	72,5
Qc3	18	45,0	3	7,5	19	47,5
Qc4	26	65,0	3	7,5	11	27,5
Qc5	33	82,5	5	12,5	2	5,0
QG2	13	32,5	-----	-----	27	67,5
Qc6	-----	-----	2	5,0	38	95,0
Qc7	-----	-----	1	2,5	39	97,5
Qc8	1	2,5	3	7,5	36	90,0
Qc9	26	65,0	4	10,0	10	25,0

Qc10	30	75,0	2	5,0	8	20,0
Qc11	28	70,0	5	12,5	7	17,5
Qc12	35	87,5	1	2,5	4	10,0
QG3	1	2,5	6	15,0	33	82,5
Qc13	2	5,0	3	7,5	35	87,5
Qc14	15	37,5	12	30,0	13	32,5
Qc15	1	2,5	8	20,0	31	77,5
Qc16	31	77,5	6	15,0	3	7,5
Qc17	15	37,5	6	15,0	19	47,5
Qc18	8	20,0	2	5,0	30	75,0
Qc19	21	52,5	2	5,0	17	42,5
Qc20	40	100,0	-----	-----	-----	-----

Legenda: QG, questão geral; Qc, questão complementar.

Na tabela 17 são apresentados os coeficientes de correlação entre as respostas aos questionários e com o grau de prurido durante o tratamento, com a RTA e com a duração da doença, destacando-se a negrito as correlações estatisticamente significativas.

O impacto da DAc na qualidade de vida dos tutores (QG1) correlacionou-se positivamente com o impacto da doença na qualidade de vida dos cães afetados (QG2) (gráfico 8 e tabela 17). O desgaste dos tutores associado ao manejo da doença (Qc3) e a alteração da sua vida familiar daí resultante (Qc4) correlacionaram-se positivamente e de forma moderada com a questão geral 1.

A correlação entre a QG2 e a questão complementar 2 foi moderada e sugere que o impacto negativo da DAc na qualidade de vida do seu animal afeta emocionalmente os seus tutores. A QG2 também se correlacionou com o desgaste dos tutores (Qc3), bem como com a alteração da sua vida familiar (Qc4). Adicionalmente, o impacto da DAc na qualidade de vida do animal afetado correlacionou-se moderadamente com o facto de este precisar de tratamento e cuidados de saúde ao longo da vida por causa da sua doença de pele (Qc13). A confiança dos tutores na eficácia do oclacitinib (Qc15) correlacionou-se moderadamente com a afirmação de que este tratamento poderá melhorar ou estabilizar a DAc a longo prazo (QG3).

O grau de prurido correlacionou-se positivamente com o desgaste que o manejo da DAc causa aos tutores (Qc3), com a sua percepção de que a doença pode ter piorado o comportamento do seu cão (Qc10) e com a questão de não se ter a certeza de qual o melhor tratamento para o animal (Qc14). A correlação entre o grau de prurido e a afirmação de que o animal está feliz foi negativa (Qc6). Não se obteve uma correlação estatisticamente significativa entre o grau de prurido durante o tratamento e as questões gerais 1, 2 e 3.

A correlação entre as questões complementares 8 e 9 foi negativa (-0,32) e estatisticamente significativa ($p = 0,04$), indicando que o facto de o cão dormir bem (Qc8) se relaciona com o

não acordar durante a noite para se coçar, lambar ou morder (Qc9). Estas duas questões correlacionaram-se com a RTA.

A RTA correlacionou-se positivamente com a percepção dos tutores de que o seu animal está feliz (Qc6), com a sua confiança na eficácia do oclacitinib (Qc15) e com a tratamento atual poder melhorar ou estabilizar a DAc a longo prazo (QG3). Contrariamente, correlacionou-se negativamente com o facto de não poderem deixar o seu cão ao cuidado de outras pessoas por causa da sua doença de pele (Qc5).

Não se verificou nenhuma correlação estatisticamente significativa entre a duração da doença e as respostas dos tutores às questões gerais e complementares.

Gráfico 8: Gráfico de dispersão (*scatterplot*) a representar a correlação entre as questões gerais 1 e 2.

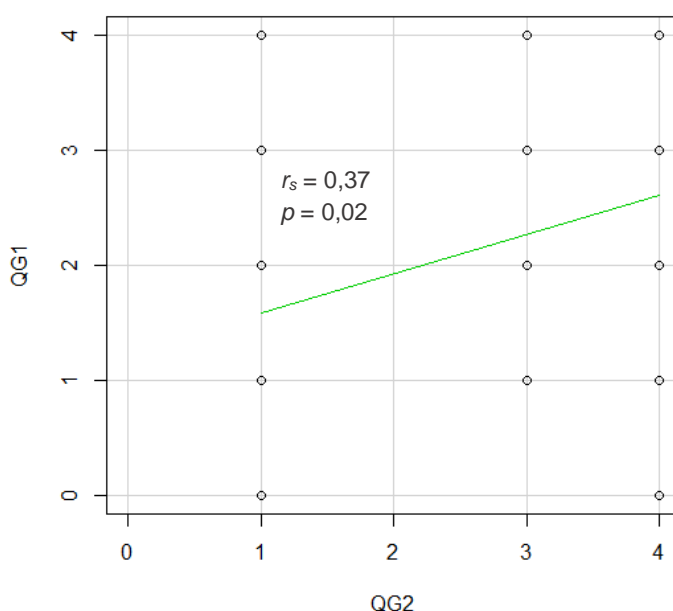


Tabela 17: Correlações entre as respostas ao questionário e com o grau de prurido, com o valor da relação tutor-animal (RTA) e com a duração da doença (em meses).

Questão	QG1	QG2	QG3	Coef. de correlação com o grau de prurido (valor de p)	Coef. de correlação com a RTA (valor de p)	Coef. de correlação com a duração da doença (valor de p)
QG1	-----	0,37 (0,02)	0,15 (n.s.)	-0,20 (n.s.)	-0,06 (n.s.)	0,09 (n.s.)
Qc1	-0,11 (n.s.)	-0,12 (n.s.)	0,35 (0,03)	-0,10 (n.s.)	0,23 (n.s.)	-0,12 (n.s.)
Qc2	0,28 (n.s.)	0,65 (< 0,001)	0,16 (n.s.)	0,29 (n.s.)	-0,16 (n.s.)	-0,12 (n.s.)
Qc3	0,48 (0,002)	0,51 (< 0,001)	0,06 (n.s.)	0,34 (0,03)	-0,19 (n.s.)	0,004 (n.s.)
Qc4	0,52	0,32 (0,04)	0,29 (n.s.)	0,08 (n.s.)	-0,11 (n.s.)	0,12 (n.s.)

	(< 0,001)					
Qc5	0,16 (n.s.)	0,19 (n.s.)	0,13 (n.s.)	0,05 (n.s.)	-0,39 (0,01)	0,25 (n.s.)
QG2	0,37 (0,02)	-----	0,21 (n.s.)	0,29 (n.s.)	-0,21 (n.s.)	0,02 (n.s.)
Qc6	0,07 (n.s.)	-0,13 (n.s.)	0,21 (n.s.)	-0,35 (0,03)	0,33 (0,04)	-0,05 (n.s.)
Qc7	0,04 (n.s.)	0,02 (n.s.)	0,09 (n.s.)	-0,19 (n.s.)	0,21 (n.s.)	-0,15 (n.s.)
Qc8	-0,17 (n.s.)	0,06 (n.s.)	0,21 (n.s.)	-0,15 (n.s.)	0,41 (0,008)	-0,12 (n.s.)
Qc9	0,11 (n.s.)	0,05 (n.s.)	-0,22 (n.s.)	0,23 (n.s.)	-0,32 (0,04)	0,08 (n.s.)
Qc10	0,24 (n.s.)	0,14 (n.s.)	0,20 (n.s.)	0,37 (0,02)	-0,05 (n.s.)	0,11 (n.s.)
Qc11	0,14 (n.s.)	0,30 (n.s.)	0,02 (n.s.)	0,10 (n.s.)	-0,20 (n.s.)	0,08 (n.s.)
Qc12	-0,02 (n.s.)	0,20 (n.s.)	-0,03 (n.s.)	0,36 (0,02)	-0,16 (n.s.)	-0,01 (n.s.)
QG3	0,15 (n.s.)	0,21 (n.s.)	-----	-0,12 (n.s.)	0,44 (0,005)	0,04 (n.s.)
Qc13	0,06 (n.s.)	0,41 (0,008)	0,31 (n.s.)	0,12 (n.s.)	-0,04 (n.s.)	0,22 (n.s.)
Qc14	-0,09 (n.s.)	0,15 (n.s.)	-0,07 (n.s.)	0,47 (0,002)	-0,28 (n.s.)	-0,18 (n.s.)
Qc15	0,05 (n.s.)	0,10 (n.s.)	0,63 (< 0,001)	-0,15 (n.s.)	0,34 (0,03)	0,02 (n.s.)
Qc16	-0,23 (n.s.)	-0,12 (n.s.)	-0,04 (n.s.)	0,33 (0,04)	-0,03 (n.s.)	-0,15 (n.s.)
Qc17	0,04 (n.s.)	-0,03 (n.s.)	0,21 (n.s.)	-0,08 (n.s.)	0,12 (n.s.)	-0,03 (n.s.)
Qc18	0,31 (n.s.)	0,60 (< 0,001)	0,06 (n.s.)	0,41 (0,008)	-0,40 (0,01)	0,06 (n.s.)
Qc19	0,23 (n.s.)	0,51 (< 0,001)	0,22 (n.s.)	0,41 (0,008)	-0,22 (n.s.)	-0,003 (n.s.)
Qc20	0,003 (n.s.)	0,07 (n.s.)	-0,27 (n.s.)	0,11 (n.s.)	0,02 (n.s.)	-0,07 (n.s.)

Legenda: Correlação de *Spearman*; valor de $p < 0,05$ é considerado significativo; n.s. é não significativo

4.2.3. Notas adicionais

As figuras que se seguem referem-se a dois animais em tratamento com oclacitinib, que foram incluídos neste estudo, e ilustram o sucesso terapêutico deste fármaco resultante da sua ação antipruriginosa.

Na figura 13 são apresentadas as fotografias das extremidades podais de um cão tratado com oclacitinib, itraconazol, aceponato de hidrocortisona (*spray*), banhos com champô à base de miconazol e clorexidina e imunoterapia alérgico-específica, que passou de um grau de prurido 8 para 4/10, sendo evidente uma melhoria das lesões cutâneas das extremidades podais.

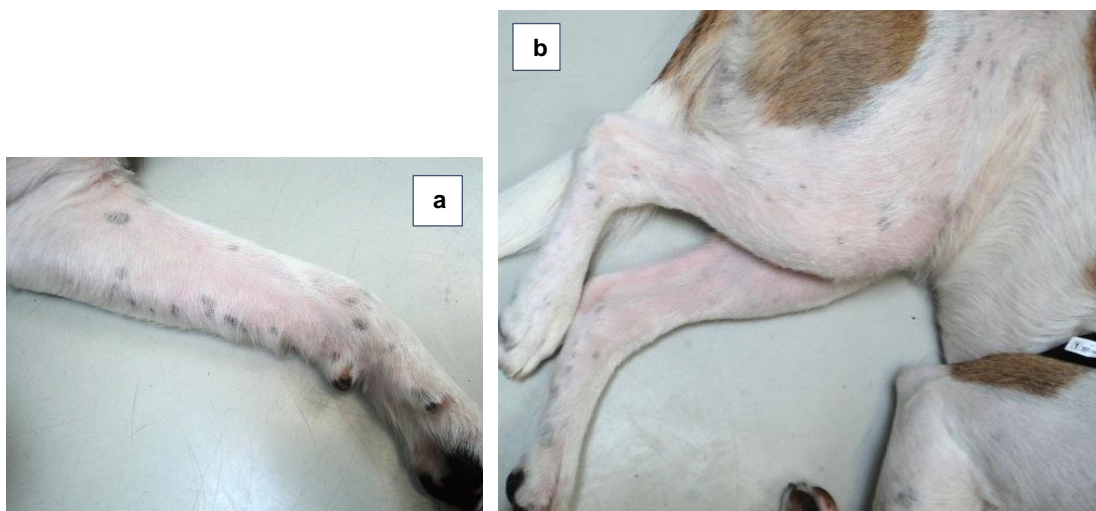
Figura 13: Melhoria das lesões cutâneas associadas a pododermatite após o tratamento.



Fotografias originais, tiradas ao animal com consentimento dos tutores, a) antes de iniciar o tratamento com oclacitinib, observando-se eritema grave e alopecia auto-induzida na zona dorsal da extremidade podal e espaços interdigitais; b) 3 meses após o início do tratamento, em que já não se observam lesões cutâneas nas extremidades podais.

Na figura 14 são apresentadas as fotografias tiradas a um cão em tratamento com oclacitinib, itraconazol, aceponato de hidrocortisona (*spray*) e banhos com champô à base de miconazol e clorexidina, que passou de um grau de prurido 5 para 3/10, mas em que a redução do eritema não foi muito significativa.

Figura 14: Persistência de eritema generalizado após 1 mês de tratamento.



Fotografias originais, tiradas com consentimento dos tutores do animal.

5. Discussão

Neste estudo avaliou-se a utilização do oclacitinib no contexto da prática clínica, como parte da abordagem terapêutica multimodal de uma amostra de cães com DAc. Nessa avaliação foi tida em conta a percepção dos tutores dos animais sobre a resposta ao tratamento e o seu

efeito na qualidade de vida. De facto, além dos parâmetros de eficácia habitualmente utilizados nos estudos clínicos dos medicamentos, a forma como uma intervenção terapêutica é experienciada e percebida pelos doentes ou pelos seus tutores (no caso das crianças e dos animais) é um fator importante a ter em consideração quando se avalia o sucesso dessa intervenção. Deste modo, a percepção dos tutores sobre a resposta ao tratamento e a sua influência na qualidade de vida pode ser utilizada em conjunto com a determinação do grau de prurido e da extensão e gravidade das lesões cutâneas na avaliação da melhoria clínica de cães com DA após o início de uma nova terapêutica, neste caso o oclacitinib.

O oclacitinib começou a ser disponibilizado no serviço de Dermatologia do HEV da FMV previamente à sua comercialização em Portugal, tendo sido necessário solicitar uma Autorização de Utilização Especial (AUE) à DGAV. Deste modo, os primeiros animais em que se utilizou o medicamento foram selecionados com base em critérios válidos para requerer a AUE. Em geral, o tratamento com oclacitinib foi iniciado como primeira opção terapêutica ou em alternativa aos fármacos anteriormente utilizados.

Ao analisar os resultados obtidos verificamos que a maioria dos tutores (92,5%, 37/40) revelou-se satisfeita ou muito satisfeita com este tratamento, principalmente pela contribuição do oclacitinib no alívio do prurido dos animais e pela sua utilização a curto prazo não ter causado efeitos adversos na generalidade dos cães. O efeito adverso mais relevante foi o aparecimento de nódulos cutâneos ou subcutâneos em 15% dos animais (6/40), três a sete meses após o início do tratamento com este fármaco. O impacto negativo da DA na qualidade de vida dos cães afetados e dos seus tutores continuou a ser reconhecido por estes, no entanto as respostas obtidas nos questionários sugerem que a perturbação do sono do animal e do seu bem-estar, bem como da normalidade da vida familiar dos seus tutores parecem ter sido atenuadas durante o tratamento, possivelmente devido à redução do prurido.

Seguidamente, serão discutidos com mais detalhe os aspetos referentes à resposta ao tratamento, determinada através da redução obtida no grau de prurido, da opinião dos tutores representada nas suas respostas aos questionários e do nosso parecer resultante da experiência clínica com o medicamento, em comparação com a divulgada por médicos veterinários de outros países.

5.1. Considerações relativas a animais não incluídos no estudo

De cinquenta cães que iniciaram o tratamento com oclacitinib no serviço de Dermatologia do HEV da FMV, dez não foram incluídos no estudo porque: dois cães interromperam a administração aos 15 dias de tratamento; um cão apresentava uma doença respiratória grave que comprometia a qualidade de vida, podendo enviesar a resposta do seu tutor ao questionário; outro cão apresentava dermatite acral, além da DA, e interrompeu a administração após 2 meses de tratamento porque o tutor não estava a notar melhoria; os

tutores de outros dois cães não pretenderam colaborar no estudo e não foi possível contactar os tutores dos restantes quatro animais em tempo útil para a sua inclusão.

Segundo os tutores dos dois cães que interromperam a administração aos 15 dias de tratamento, os animais melhoraram muito com este medicamento. Ambos tinham um grau de prurido inicial de 7/10 e passaram a apresentar um grau de 0 a 2/10. Após a interrupção, os tutores mantiveram os banhos e a aplicação tópica de glucocorticoides e os animais exibiram um prurido ligeiro durante cerca de quatro semanas, até aparecimento de nova crise. Isto leva-nos a especular que em casos clínicos de DAc menos complicados e em remissão clínica, que se mantenham controlados com banhos regulares, glucocorticoides de administração tópica, imunoterapia alergénio-específica e outras intervenções para melhoria da barreira cutânea e condição da pele e do pelo, o oclacitinib possa ser utilizado apenas para controlo de crises, em curtos períodos de tempo, à semelhança dos glucocorticoides de administração oral.

O tutor do cão com dermatite acral considerou que o animal não melhorou significativamente com este medicamento, mesmo associado à utilização de analgésico tópico e de métodos de enriquecimento ambiental, sendo necessário manter constantemente o colar isabelino. No entanto, já foi publicado um caso clínico de um animal com a mesma doença em que o tratamento com oclacitinib foi bem-sucedido, proporcionando um alívio do prurido e regressão completa das lesões cutâneas em 6 meses de administração (Vercelli & Cornegliani, 2015). Deste modo, a resposta a este medicamento e os benefícios da sua utilização devem, como em outras terapêuticas, ser avaliados caso a caso.

5.2. Caracterização da amostra populacional

A amostra em estudo era maioritariamente constituída por cães de raça definida, o que vai ao encontro do verificado por outros autores (Lourenço-Martins, 2010; Ruivo, 2015; Saito & Rhoads, 2015). Grande parte das raças representadas neste estudo são indicadas na literatura com tendo predisposição conhecida para o desenvolvimento da doença. As que surgiram com maior frequência (*Retriever* do Labrador e Bouledogue francês) são muito populares em Portugal (Clube Português de Canicultura, 2016) e incluem-se nas mais comumente afetadas pela DAc (Griffin & DeBoer, 2001; Sousa & Marsella, 2001; Jaeger et al., 2010; Bizikova et al., 2015b). Um dos cães pertencia à raça Cão da Serra de Aires, na qual, tanto quanto é do nosso conhecimento, esta doença ainda não está descrita, o que se poderá atribuir ao facto de ser uma raça autóctone portuguesa e com pouca representatividade a nível nacional (Clube Português de canicultura, 2016) e internacional. Numa determinada região geográfica, a incidência da DAc em certas raças parece variar com sua popularidade e com o fundo (*pool*) genético regional (Jaeger et al., 2010; Bizikova et al., 2015b). Assim sendo, seria interessante avaliar se a DAc surge noutros cães da raça Cão da

Serra de Aires e se esta poderá ser predisposta para a doença, tal como o Cão da Serra da Estrela, cuja predisposição foi encontrada por Lourenço-Martins (2010). Um estudo preliminar, que está neste momento a decorrer, parece apontar no sentido de a raça Cão de Água Português também poder ser predisposta para a DAc (Telmo Casimiro, comunicação pessoal, 4 de julho, 2017).

A distribuição de fêmeas e machos foi equilibrada sugerindo uma ausência de predisposição de género para esta doença, que tem sido referida na bibliografia mais recente (Favrot et al., 2010b; Bizikova et al., 2015b). Verificou-se também que as fêmeas ovariectomizadas predominaram em relação às inteiras, mas no caso dos machos prevaleceram os não castrados. O achado nas fêmeas vai ao encontro do verificado por Sundburg e colaboradores (2016), em que o risco relativo da DA foi superior em fêmeas castradas. Contrariamente, foi oposto ao encontrado por Lourenço-Martins (2010), num grupo de cães com DAc seguidos em anos anteriores neste hospital veterinário, em que predominaram as fêmeas inteiras. No entanto, no presente estudo, além da amostra ser pequena, não foi feita a comparação da distribuição de género e estado reprodutivo com a da população de cães não atópicos seguidos no mesmo hospital veterinário, pelo que não é possível chegar a conclusões mais definitivas sobre esta questão.

Relativamente à idade, a maioria dos animais tinha entre 3 e 7 anos quando iniciou este tratamento, mas os primeiros sinais clínicos da doença surgiram em média antes dos 3 anos, estando de acordo com o descrito na literatura (Bizikova et al., 2015b). A duração da doença até ao momento em que se prescreveu o oclacitinib era superior a um ano em 85% dos animais e grande parte já tinha realizado outros tratamentos para controlo da DAc. Neste estudo apenas se contabilizaram os cães que eram frequentemente medicados com glucocorticoides de administração oral (50%, 20/40), principalmente em momentos de crise, e os que já tinham realizado tratamento com ciclosporina (37,5%, 15/40), neste caso sem que se observasse melhoria significativa dos sinais clínicos. De facto, os animais incluídos eram acompanhados na consulta de referência de Dermatologia do HEV, correspondendo, geralmente, a casos clínicos mais complicados e difíceis de controlar do que os normalmente seguidos em consulta de primeira opinião. Visto que em alguns destes animais se registaram falhas terapêuticas ou efeitos adversos intoleráveis com os fármacos previamente utilizados no manejo da DAc, é possível que exista um viés na seleção da amostra populacional no sentido de uma maior gravidade da doença e/ou dificuldade no seu controlo sintomático.

Quando se prescreveu o tratamento com oclacitinib, a maioria dos animais (87,5%, 35/40) apresentava um grau de prurido moderado a muito grave, estando numa fase não controlada da doença. Em 55% dos cães (22/40) a gravidade do prurido podia ser, em parte, devida à existência de sobrecrecimento ou infeção microbiana na pele e ouvidos, que se identificou ao exame dermatológico. De facto, as infeções microbianas podem contribuir

significativamente para a intensidade do prurido – conceito de somatório de efeitos – e desencadear crises em cães com DAc (Patel et al., 2008a; Marsella & Girolomoni, 2009; Lourenço-Martins, 2010; Olivry et al., 2010a; Bloom, 2013). Assim sendo, o tratamento das infeções secundárias pode, em alguns animais, ser suficiente para reduzir o prurido abaixo do seu limiar de tolerância e promover uma melhoria significativa dos sinais clínicos (Marsella & Sousa, 2001; Miller et al., 2013c). Uma forma de avaliar o contributo das infeções cutâneas no grau de prurido destes cães seria começar por tratar as infeções e só depois iniciar o tratamento com oclacitinib, tal como sugerido por Bloom (2013). Além disso, em casos de infeção cutânea generalizada é mais indicado adiar o tratamento com os fármacos imunomoduladores até que infeção esteja controlada (Bloom, 2013). Porém, nestes animais as infeções cutâneas eram ligeiras a moderadas e o tratamento com oclacitinib foi iniciado em simultâneo com os fármacos antimicrobianos, de modo a controlar rapidamente o prurido.

Nos casos clínicos em que o grau de prurido era grave foram prescritos glucocorticoides de administração oral, em dose antipruriginosa, nos primeiros cinco dias de tratamento com o oclacitinib, a fim de promover um alívio mais rápido do mesmo. A expectativa inicial dos médicos veterinários assistentes, que se baseava na informação divulgada aquando do lançamento do medicamento, era de que o oclacitinib proporcionava um controlo eficaz do prurido em vinte e quatro horas de tratamento, sendo tão rápido quanto os glucocorticoides. Porém, nos primeiros casos clínicos em que o medicamento foi utilizado, o seu efeito antipruriginoso não foi tão imediato quanto o esperado, o que se pode dever ao facto de o manejo terapêutico deste grupo de cães atópicos ser particularmente difícil, levando-nos a supor que em animais com prurido muito intenso pudesse haver a necessidade de associar a administração de glucocorticoides por um curto período de tempo (Ana Mafalda Lourenço, comunicação pessoal, 18 de junho, 2016). Esta questão também foi levantada por outros médicos veterinários no Oitavo Congresso Mundial da Dermatologia Veterinária, que decorreu em 2016 em Bordéus, os quais referiram que em certos casos prescrevem glucocorticoides e oclacitinib em simultâneo, para que o controlo do prurido seja atingido mais rapidamente (Ana Mafalda Lourenço, comunicação pessoal, 18 de junho, 2016). Para investigar o benefício e a segurança desta associação no início da terapêutica com oclacitinib seria importante realizar estudos clínicos em que se comparasse a utilização única deste fármaco com a sua administração em conjunto com glucocorticoides, em grupos de animais com um grau de prurido grave.

A amostra incluiu ainda cães com um grau de prurido muito ligeiro, que estavam a ser medicados com glucocorticoides de administração oral. Nestes animais prescreveu-se o tratamento com oclacitinib e o desmame dos glucocorticoides, para evitar os efeitos secundários destes e manter o controlo do prurido a curto e longo prazo com este novo medicamento.

5.3. Resposta ao tratamento

5.3.1. Redução do prurido

Com o tratamento instituído, a redução do grau de prurido foi evidente na generalidade dos animais, com 85% deles (34/40) a apresentarem um prurido muito ligeiro a ligeiro (grau $\leq 4/10$) aos 28 dias de terapêutica. O grau de prurido médio passou de 6,6 (moderado) para 3,2 (ligeiro), o que está em conformidade com os resultados obtidos nos estudos clínicos do medicamento, também realizados em cães com DAc, em que o valor médio registado aos 28 dias de tratamento foi de 4,1 (Cosgrove et al., 2013b) e 3,7 (Little et al., 2015).

A percentagem de animais que atingiram um grau de prurido que se enquadra no intervalo considerado “normal” (grau ≤ 2) aumentou em 25% (de 3/40 animais passaram a 13/40), desde que se iniciou o tratamento com oclacitinib. Esta percentagem foi inferior à verificada no estudo de Cosgrove e colaboradores (2013b), em que 62,3% dos animais obtiveram um grau de prurido ≤ 2 durante o tratamento, bem como no estudo de longo prazo, em que essa percentagem variou de 38,5% a 48,5% (Cosgrove et al., 2015). Esta diferença poderá resultar da duração dos estudos; do facto de os animais incluídos no nosso estudo serem seguidos em consultas de referência de Dermatologia, em que a gravidade e complicação dos casos clínicos tende a ser superior e, consequentemente, não se atingir uma redução do prurido tão acentuada; além de poder advir de diferenças na população atópica canina entre países ou da subjetividade inerente à determinação do grau de prurido com recurso a este tipo de escalas.

Diversos estudos clínicos utilizam a percentagem de animais que obtiveram uma redução dos sinais clínicos igual ou superior a 50% como uma medida de eficácia dos tratamentos. No nosso estudo, a redução no grau de prurido foi \geq a 50% em 62,5% dos animais (25/40), um resultado que é próximo ao obtido nos estudos clínicos de eficácia do oclacitinib, em que esse limiar de redução do prurido foi conseguido em 51% dos cães, aos 28 dias de tratamento (Gadeyne et al., 2014; Little et al., 2015). Comparando com os resultados reunidos numa revisão sistemática dos estudos publicados sobre as intervenções terapêuticas utilizadas no manejo da DAc, verificamos que o nosso resultado é similar ao obtido com os glucocorticoides e com a ciclosporina. O tratamento com glucocorticoides de administração oral, nas doses recomendadas durante 4 a 6 semanas, permitiu obter uma redução $\geq 50\%$ no grau de prurido em 50% (13/26) a 70% (7/10) dos animais (Olivry et al., 2010b). Por sua vez, nos estudos de eficácia da ciclosporina, administrada na dose recomendada para controlo da DAc durante 6 semanas, registou-se uma redução $\geq 50\%$ em 48% (15/31) a 67% (10/15) dos cães (Olivry, et al., 2010b).

Assim sendo, os resultados obtidos no nosso estudo sugerem que a utilização do oclacitinib promoveu uma redução significativa do prurido nesta amostra de cães com DA. Nos animais reavaliados pelo médico veterinário após iniciar o tratamento e na opinião dos tutores

contactados, a melhoria das lesões de pele também foi notória. Apesar de devermos ser cautelosos na comparação dos nossos resultados com os de outros estudos, devido a diferenças na dimensão da amostra populacional, nos desenhos de estudo e nas metodologias da análise estatística, parece-nos razoável afirmar que a eficácia do tratamento obtida no nosso estudo é semelhante à verificada nos estudos clínicos do medicamento, realizados noutros países, e nos estudos dos outros fármacos habitualmente utilizados no controlo sintomático desta doença.

No entanto, é importante salientar o papel da terapêutica concomitante no controlo do prurido e lesões cutâneas destes animais. Na realidade, no contexto da prática clínica, em que a abordagem dos cães com DA é multimodal, a melhoria dos sinais clínicos resulta da ação sinérgica dos diversos medicamentos incluídos no plano terapêutico. Assim sendo, os resultados obtidos neste estudo, particularmente a redução do grau de prurido dos animais, poderão ser devidos não exclusivamente à ação do oclacitinib, mas também dos outros medicamentos administrados concomitantemente. A aplicação de glucocorticoides de uso tópico, como o *spray* de aceponato de hidrocortisona (Cortavance®, Virbac) (realizada em 70% dos animais), que se acumula na pele e tem uma boa eficácia a nível local, pode contribuir para uma redução significativa do prurido e da inflamação cutânea em cães com DA (Olivry et al., 2010a; Bloom, 2013; Lourenço et al., 2016). Adicionalmente e como já foi anteriormente referido, o tratamento do sobrecrecimento ou infeção microbiana secundária, causada por bactérias e/ou pela levedura *Malassezia pachydermatis*, bem como das infestações por ectoparasitas, é essencial no controlo do prurido e lesões cutâneas em cães com DA complicada por estes agentes (Bloom, 2013). Outras intervenções terapêuticas adjuvantes, como os banhos com champôs hipoalergénicos ou medicamentosos (realizados em 92,5% dos animais) e os AGE (utilizados em 17,5% dos animais), que promovem a reparação da barreira cutânea e melhoram a condição da pele e do pelo, podem direta ou indiretamente contribuir para o controlo do prurido e inflamação cutânea (Olivry et al., 2010a; Sogeval Laboratory, 2010; Bloom, 2013). Todavia, também é de destacar que estes animais já tinham realizado estas terapêuticas anteriormente à utilização do oclacitinib e não tinham ficado controlados apenas com a sua administração, pelo que a melhoria dos sinais clínicos será, em grande parte, atribuível a este novo fármaco, que, de facto, fez a diferença no seu manejo terapêutico.

Na figura 13 (ver notas adicionais na secção dos resultados) ilustra-se um caso clínico de sucesso, em que a melhoria do prurido e das lesões cutâneas foi muito evidente com a introdução do oclacitinib no plano terapêutico. Este animal já tinha realizado anteriormente tratamento com ciclosporina (sem melhoria clínica significativa), com aceponato de hidrocortisona (*spray*), itraconazol e imunoterapia alérgico-específica, mas a necessidade de colocação do colar isabelino era constante. Desde que iniciou o oclacitinib, associado à

restante medicação, a melhoria no grau de prurido e qualidade de vida foi de tal forma significativa, que deixou de ser necessário utilizar o colar e os tutores revelaram-se bastante satisfeitos com este medicamento.

Na figura 14 (ver novamente as notas adicionais na secção dos resultados), as fotografias apresentadas correspondem a um animal que iniciou tratamento com oclacitinib, itraconazol e aceponato de hidrocortisona (*spray*), no qual se verificou uma redução no grau de prurido, mas persistência do eritema. Nas reavaliações subsequentes, o tutor referiu episódios de intensificação do prurido, tendo-se prescrito, em períodos de crise, a administração de prednisolona em dose antipruriginosa, durante 3 dias, concomitantemente ao oclacitinib e a aplicação de aceponato de hidrocortisona (*spray*) de forma proactiva. Após a realização de testes intradérmicos, com resultados positivos para ácaros do ambiente doméstico, recomendou-se iniciar imunoterapia alérgico-específica, que neste animal poderá contribuir significativamente para o controlo dos sinais clínicos, associada ao tratamento sintomático. De facto, o oclacitinib é indicado no tratamento dos sinais clínicos da DAc pela sua ação bloqueadora da atividade das enzimas JAK e, consequentemente, do efeito das citocinas nas células-alvo, no entanto, não parece alterar a progressão da doença. A associação do tratamento etiológico poderá fazer a diferença visto a imunoterapia alérgico-específica ser a única terapêutica com potencial para alterar o curso da doença a longo prazo (Olivry et al., 2010a). Desde que se iniciou a prescrição do oclacitinib, a imunoterapia alérgico-específica foi adicionada ao plano terapêutico de 15% dos animais (de 8/40 passaram a 14/40), o que reflete a nossa aposta no tratamento etiológico da doença, em combinação com o sintomático, tal como recomendado nas diretrizes de manejo desta doença (Olivry et al., 2010a; Olivry et al., 2015). Porém, nesta amostra populacional, a percentagem de animais a realizar imunoterapia alérgico-específica é baixa. O facto de nem todos estes cães atópicos realizarem esta terapêutica pode ser atribuível a várias razões, por exemplo, alguns desses animais terem passado a ser seguidos no serviço de Dermatologia e não se fazerem logo os testes alérgológicos, realizando-se primeiro o controlo dos sinais clínicos; ou por motivos económicos que possam ter condicionado os tutores a solicitar testes alérgológicos e/ou investir na imunoterapia alérgico-específica; bem como nos casos em que os sinais clínicos são sazonais; ou nos que já tenham realizado imunoterapia alérgico-específica, mas em que não se observou melhoria clínica significativa.

5.3.2. Respostas aos questionários

A taxa de resposta aos questionários foi expressiva (95%), havendo apenas dois tutores que não se mostraram disponíveis para colaborar no estudo.

Com base nas respostas aos questionários, foi obtida uma RTA positiva em 92,5% dos casos (37/40) e superior a 3 em 53,5% (21/40) dos mesmos, o que denota uma grande relação de

proximidade entre os tutores e os seus cães, que seria expectável tendo em conta que a amostra em estudo é referente a cães seguidos em consultas de referência de Dermatologia, em que os tutores tendem a ser muito atentos, motivados e preocupados com a saúde e bem-estar do seu animal. Do mesmo modo, todos os tutores discordaram com a afirmação de que pensariam em recorrer à eutanásia por causa da doença de pele do seu cão, o que reforça a ligação que têm com o seu animal. Os resultados da RTA obtidos permitem validar as respostas dos tutores ao questionário de qualidade de vida (Favrot et al., 2010a).

O género e a idade dos tutores não influenciaram as suas respostas aos questionários, particularmente às questões sobre a RTA e às questões gerais (1, 2 e 3). No estudo de desenvolvimento e validação deste questionário, realizado por Favrot e colaboradores (2010a), os autores também verificaram que o género dos tutores não influenciou as respostas, porém foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre a idade dos tutores (menos de 30 anos ou mais de 60 anos) e as respostas à questão geral 1 (referente ao impacto da DAC na sua qualidade de vida e na da sua família). Os autores procuraram explicar este resultado considerando que no grupo com mais de 60 anos se incluem, muitas vezes, pessoas que já estão reformadas e que passam mais tempo em casa com os seus animais, podendo, desta forma, ter uma maior perceção do impacto da doença do seu cão na sua própria qualidade de vida. No presente estudo apenas dois tutores se enquadravam nesta classe etária, pelo que esta contagem pode ter influenciado o facto de não se ter obtido uma diferença estatisticamente significativa como no estudo de Favrot et al. (2010a), em que contavam com 14 tutores com mais de 60 anos de idade. Contrariamente, no estudo realizado por Ruivo (2015) foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre as respostas à QG1 e o género dos tutores, mas a idade dos mesmos não pareceu ter influência. Noli e colaboradores (2011a), que utilizaram um questionário diferente, mas com o mesmo objetivo que o dos estudos anteriores, também verificaram que as características demográficas dos tutores (género, idade e escolaridade) não afetaram as suas respostas.

No desenho experimental do nosso estudo não preconizámos uma base temporal específica para os tutores terem em conta quando preenchessem o questionário. Em vez disso, solicitámos que considerassem a experiência que tinham tido com o oclacitinib até ao momento presente, ou seja, o correspondente a um mês de terapêutica. No entanto, no preenchimento de questionários de qualidade de vida, o contexto temporal em que se baseiam as respostas dos inquiridos é um fator importante a ter em conta (Noli et al., 2011b). Sabe-se que existe um viés associado à recordação de eventos passados e que quanto maior o período de tempo que se solicita que os inquiridos relembrem, maior a probabilidade de erro associado, apesar de se obter mais informação (Clarke et al., 2008). No estudo de Noli e colaboradores (2011b) foi estabelecida uma base temporal de uma semana, que, segundo os

autores, confere precisão e repetibilidade, além de corresponder a um período de tempo em que ocorrem grande parte das atividades diárias relacionadas com a vida do animal e do seu tutor e que são avaliadas nesse questionário. Relativamente aos questionários de qualidade de vida que avaliam o impacto das doenças dermatológicas no Homem, a base temporal utilizada costuma variar entre uma a quatro semanas (Cardiff University Website). Segundo Basra e colaboradores (2007), as quatro semanas são consistentes com a natureza episódica de muitas doenças dermatológicas e é um período razoável para atingir a estabilidade após uma alteração da terapêutica. Nesse sentido, achamos que a realização do questionário aos 28 dias de tratamento com oclacitinib é uma altura ideal para avaliar a percepção e confiança dos tutores na sua eficácia, segurança e efeito na qualidade de vida. Porém, é possível que as respostas que obtivemos se baseiem principalmente na percepção atual dos tutores sobre essas questões.

5.3.2.1. Percepção dos tutores sobre a resposta ao tratamento

A grande maioria dos tutores (90%, 36/40) considerou que o seu animal melhorou muito desde que iniciou o tratamento com oclacitinib. Apenas três cães (7,5%) melhoraram ligeiramente e um (2,5%) não melhorou nem piorou. Ao analisar os registos do grau de prurido destes quatro cães (anexo 8), antes e aos 28 dias de tratamento com oclacitinib, verificamos que em dois deles o prurido aumentou (de 2 para 4/10 num e de 6 para 7/10 no outro) e nos outros dois cães verificou-se uma redução de 3 pontos na escala de prurido (de 10 para 7/10 num e de 8 para 5/10 no outro). Tendo em conta que a resposta ao medicamento é individual e que também nos estudos clínicos publicados o sucesso terapêutico não foi atingido em todos os animais, seria provável que no nosso estudo também existissem cães que não respondessem de forma significativa ao tratamento.

Dado que a DAc é uma doença com uma fisiopatologia complexa e multifatorial e que os componentes envolvidos poderão ser distintos entre os animais afetados, poderemos explicar estes casos em que a resposta ao tratamento foi parcial ou ausente pelo facto da IL-31 poder não ser o principal mediador do prurido nestes cães ou poderem estar presentes outros fatores que compliquem a doença, por exemplo infeções microbianas secundárias. Dos três cães que melhoraram ligeiramente, um (nº 17) apresentava DA complicada por sobrecrecimento de *Malassezia* e dermatofitose, outro (nº 22) exibia DA complicada por dermatite por *Malassezia* e no terceiro (nº 23) a DA era complicada por piodermite. Mesmo tendo sido estabelecido um plano terapêutico multimodal, que incluiu o recurso a fármacos antimicrobianos, a redução no prurido poderá não ter sido significativa nestes animais por se tratarem de casos complicados e as infeções secundárias ainda não estarem completamente resolvidas.

Quando o medicamento passou a ser administrado apenas uma vez ao dia, 75% dos tutores (30/40) não notaram alteração na resposta do animal ao tratamento. Porém, na opinião dos

restantes, 5% dos animais (2/40) melhoraram ligeiramente, 15% (6/40) pioraram ligeiramente e 2,5% (1/40) pioraram muito nessa transição. Houve ainda um animal (2,5%, 1/40) que continuou a melhorar muito, mesmo com a diminuição da frequência de administração do medicamento. O aumento do prurido na transição da administração de b.i.d. para s.i.d. também tem sido mencionado por médicos veterinários de outros países, que referem ser temporário e resolver-se espontaneamente (Falk & Ferrer, 2015; Jeromin, 2015; Pendergraft, 2015; Marsella, 2016), quando a concentração do fármaco no organismo atinge o estado de equilíbrio. Segundo o relatório da EMA (2013a) e Collard e colaboradores (2014), tendo em conta o tempo de semi-vida de 4 horas do oclacitinib após administração oral, é de prever que esse estado de equilíbrio possa ser novamente alcançado na semana seguinte à redução da frequência de administração do fármaco. De facto, ao analisamos os resultados da redução do prurido apresentados no estudo clínico de Cosgrove et al. (2013b) (gráfico 3, pág. 45), verificamos que, em média, o grau de prurido dos animais tratados com este medicamento se reduziu em 66,7% do dia 0 ao dia 14, mas ao dia 28 a redução passou a ser de 47,4%. Contudo, comparativamente ao grau de prurido médio inicial, o valor registado na manutenção do tratamento continuava a ser inferior e significativamente diferente do registado nos cães que receberam placebo. Deste modo, é importante esclarecer os tutores que é expectável que quando se reduz a frequência de administração do medicamento, o grau de prurido do animal aumente ligeiramente, porém, de um modo geral, não tende a aumentar para um nível idêntico ao existente antes de se iniciar o tratamento, apesar da resposta dos animais ao tratamento ser individualizada. Além disso, deve destacar-se que, tal como os fármacos habitualmente utilizados no manejo da DAc, o oclacitinib promove apenas um alívio dos sinais clínicos no animal afetado, podendo nem sempre reduzir o prurido por completo.

Nos casos em que o aumento de prurido persiste após essa transição, Falk e Ferrer (2015) sugerem, com base na sua experiência clínica, que a passagem da administração do medicamento para a altura do dia em que o animal manifesta mais prurido pode ajudar a controlar este sinal clínico. Outra opção que, se for exequível, pode resultar em alguns cães, é dividir a dose diária de manutenção em duas tomas (Jeromin, 2015). Além disso, também se deve verificar se a dose prescrita está perto do limite máximo recomendado (0,6 mg/kg de peso corporal) e caso não esteja pode experimentar-se aumentar até esse limite e avaliar se é o suficiente para controlar os sinais clínicos do animal.

Os tutores de 42,5% dos cães (17/40) interromperam a administração do oclacitinib, na maior parte dos casos de forma temporária. A principal razão apontada para a interrupção do tratamento foi a falta de medicamento, o que poderá estar relacionado com a pouca disponibilidade do mesmo na altura em que começou a ser comercializado em Portugal. Refira-se que no HEV da FMV o Apoquel® é dispensado em número suficiente para cerca de um mês de terapêutica, pelo que são necessárias visitas periódicas mensais para a recolha

do mesmo. Assim sendo, caso os tutores não tivessem possibilidade de se deslocar ao hospital antes de ficarem sem comprimidos, o tratamento seria temporariamente interrompido. Outros cães interromperam o tratamento para realizarem a revacinação anual ou porque tiveram de ser submetidos a intervenções cirúrgicas, evitando-se desse modo que ocorressem complicações devido à ação imunomoduladora do medicamento. Uma questão que nos surgiu no decurso da experiência clínica com o oclacitinib foi se seria necessário interromper a sua administração para realização da vacinação, à semelhança do que sucede com a ciclosporina. A nossa insegurança de que a resposta vacinal continuasse a ser adequada em cães tratados com este fármaco durante longos períodos de tempo, resultou do facto de ainda não se conhecer bem este novo medicamento e da partilha de experiências com outros médicos veterinários portugueses sobre este aspeto. Pode ter sido um excesso de zelo, mas optou-se por uma maior prudência inicial (Ana Mafalda Lourenço, comunicação pessoal, 18 de junho, 2016). De facto, nas diretrizes para a vacinação de cães e gatos publicadas em 2016 é referido que não se deve vacinar os animais durante o tratamento com fármacos imunossupressores (por exemplo, a ciclosporina), visto que, nestas circunstâncias, as vacinas vivas modificadas podem causar doença por estirpe vacinal e as vacinas inativadas podem não ser eficazes (Day, Horzinek, Schultz & Squires, 2016). Assim, os autores recomendam que a vacinação seja feita no mínimo duas semanas após a interrupção do tratamento (Day et al., 2016). Também no RCM do tofacitinib se aconselha que não sejam administradas vacinas vivas durante o tratamento com o medicamento (EMA, 2017). No entanto, no caso do oclacitinib não é feita referência a precauções especiais a ter com a vacinação (EMA, 2013b). Adicionalmente, com base nos resultados do estudo que avaliou o efeito do medicamento na resposta vacinal (EMA, 2013b; FDA, 2013), a Zoetis refere não existirem restrições quanto à realização da vacinação durante o tratamento com oclacitinib (Zoetis, 2014b). Nos cães incluídos no presente estudo que necessitaram de ser vacinados, o tratamento foi temporariamente interrompido, o que resultou num rápido agravamento dos sinais clínicos. Perante a gravidade dos casos clínicos que são seguidos no serviço de Dermatologia deste hospital veterinário, quando se opta por interromper o tratamento com oclacitinib, alguns cães podem necessitar de um tratamento antipruriginoso alternativo, como por exemplo os glucocorticoides de administração tópica, que podem não ser suficientes em alguns animais, e/ou os glucocorticoides de administração oral. Neste último caso, fazendo uma avaliação do risco-benefício da utilização desses fármacos no alívio do prurido agudo, comparativamente ao oclacitinib, talvez este segundo seja a melhor opção, por não causar muitos dos efeitos adversos associados aos glucocorticoides. As informações que vão surgindo, como resultado da experiência clínica da utilização do medicamento que vai sendo adquirida, têm vindo a reforçar a ideia de que a interrupção do tratamento para a revacinação dos animais possa não ser necessária (Ana Mafalda Lourenço, comunicação pessoal, 4 de julho, 2017).

Com a interrupção do tratamento, tendo em conta a percepção dos tutores, 35,3% dos animais (6/17) pioraram muito, 29,4% (5/17) pioraram ligeiramente e 35,3% (6/17) não pioraram, nem melhoraram. Em alguns cães, o prurido retornou rapidamente. Marsella (2016) também salienta que o alívio do prurido promovido pelo oclacitinib é de curta duração e que quando a administração é interrompida os sinais clínicos rapidamente reaparecem e, por vezes, num nível superior ao que existia antes de se iniciar o tratamento (efeito de ressalto ou *rebound*). Os investigadores Fukuyama, Ganchingco e Bäumer (2017) procuraram estudar esse efeito em murganhos, utilizados como modelo *in vivo* de prurido crónico na dermatite alérgica por contacto, que foram tratados com oclacitinib, seguindo-se a interrupção abrupta da sua administração. Nos animais tratados com este fármaco, os autores verificaram uma redução significativa dos comportamentos associados ao prurido durante o tratamento, que aumentaram de forma rápida e significativa com a interrupção abrupta da administração. Além disso, também analisaram fragmentos da pele afetada e os gânglios da raiz dorsal dos murganhos, colhidos durante o tratamento e 24 horas após a sua interrupção, tendo demonstrado que, após a interrupção, um maior número de neurónios dos GRD estavam ativados pelas citocinas indutoras de prurido, havia um aumento significativo da contagem de células dendríticas positivas para o TNF α nos GRD e existia também um aumento significativo do TNF α e do TSLP nos fragmentos cutâneos. Segundo Fukuyama e colaboradores (2017), este modelo comprovou o rápido efeito de ressalto que surge com a interrupção abrupta do medicamento e que pode ser explicado por um aumento das citocinas envolvidas na indução do prurido e uma rápida sensibilização periférica.

Três tutores (7,5%) notaram que ao retomar a administração s.i.d. do fármaco após uma interrupção temporária do tratamento, a melhoria dos sinais clínicos não foi tão acentuada quanto na fase inicial. Nestes casos, a administração do medicamento poderá ser reiniciada a cada 12 horas durante 7 a 14 dias, para atingir o máximo efeito terapêutico, seguindo-se a administração da dose de manutenção.

A maioria dos tutores (77,5%, 31/40) revelou estar confiante na eficácia do oclacitinib e espera que a administração deste medicamento a longo prazo possa manter a doença controlada, verificando-se uma correlação moderada entre as respostas a estas duas questões (QG3 e Qc15). Estes resultados estão em concordância com os obtidos no estudo publicado por Cosgrove e colaboradores (2015), sobre a utilização prolongada do oclacitinib, em que a maior parte dos tutores ($\geq 91\%$) também se mostrou confiante com a eficácia deste fármaco. Linek e Favrot (2010) realçam a importância que a confiança no tratamento tem para os tutores e que certamente influencia a sua adesão à terapêutica. Contudo, no nosso estudo, 20% dos tutores (8/40) mostraram-se reticentes face a estas afirmações, apesar de 62,5% desses (5/8) concordarem que o animal melhorou muito. Além disso, 32,5% (13/40) afirmaram não ter a certeza de qual o melhor tratamento para o seu animal, o que se correlacionou positivamente

com o grau de prurido, significando que quanto maior o prurido, maior a incerteza dos tutores sobre a eficácia do tratamento atual. A elevada expectativa ou, pelo contrário, a incerteza de que novos tratamentos sejam eficazes nesta doença pode estar associada à duração da mesma, à experiência dos tutores com outros medicamentos e à duração deste tratamento. Dos tutores dos cães que já tinham realizado tratamento prévio com ciclosporina, 66,6% (10/15) referiram estar muito satisfeitos com o oclacitinib, porque a melhoria clínica foi evidente com este novo fármaco e não observaram efeitos secundários gastrointestinais. Por outro lado, a frustração com o manejo desta doença em casos mais complicados, em que já foram experimentadas várias opções terapêuticas, pode ter reduzido a expectativa de alguns tutores e influenciado as respostas a estas questões.

No decurso do tratamento, houve alguns tutores a questionar se poderiam retomar a administração b.i.d., uma questão que também foi colocada a médicos veterinários de outros países (Jeromin, 2015). Dois tutores (5%) mencionaram que, durante o tratamento de manutenção, há um período de tempo até à administração seguinte em que os sinais clínicos do seu animal se exacerbam, o que poderá ser justificado pela duração de ação do medicamento. A administração do oclacitinib a cada 12 horas é recomendada apenas na fase de indução do tratamento, mas deve ser evitada na fase de manutenção devido aos possíveis efeitos secundários, decorrentes da inibição persistente das enzimas JAK. De facto, existem riscos inerentes ao bloquear estes processos biológicos, que ainda são pouco conhecidos (Hines, 2014). Assim, a dose diária preconizada no tratamento de manutenção de cães com DA, além de manter o controlo do prurido, permite que, no período entre administrações, as citocinas que sinalizam pela via JAK-STAT possam exercer a sua função na comunicação intercelular, de modo que a sua inibição não seja completa, o que proporciona uma margem de segurança mais ampla na utilização deste fármaco a longo prazo (Cosgrove et al., 2013b; Zoetis, 2014b; Pendergraft, 2015).

Nos casos em que o tratamento com oclacitinib pareça não estar a ser suficiente para controlar os sinais clínicos, o animal pode estar em período de agudização da doença, pelo que os fatores que o possam ter desencadeado (por exemplo, infestações por pulgas, infeções microbianas secundárias, aumento da exposição a alérgenos ambientais e/ou alimentares) devem ser investigados e, se possível, controlados. Além disso, no RCM do oclacitinib consta que o medicamento pode aumentar a suscetibilidade a infeções microbianas ou demodicose (EMA, 2013b; Zoetis, 2013a), reforçando a necessidade de examinar os animais durante o tratamento para detetar e tratar eventuais infeções cutâneas (Jeromin, 2015). Por outro lado, também existe a possibilidade de o animal ter aumentado de peso corporal e o medicamento não ser tão eficaz porque a dose prescrita possa estar desajustada. Assim sendo, estes animais devem ser sempre reavaliados antes de se decidir retomar a administração b.i.d. ou associar glucocorticoides de administração oral para controlar os sinais clínicos. No Oitavo

Congresso Mundial da Dermatologia Veterinária (Bordéus, 2016), os médicos veterinários também colocaram a hipótese de nestes períodos de crise, caso não existam outros fatores que justifiquem a exacerbação do quadro clínico, se experimentar administrar o oclacitinib duas vezes ao dia durante um curto período de tempo, por exemplo cinco dias (Hugo Pereira, comunicação pessoal, 2 de novembro, 2016). Relativamente aos casos em que o quadro clínico se intensifica a uma determinada hora, pode-se experimentar passar a administrar o oclacitinib na altura do dia em que o cão exhibe mais prurido, dividir a dose diária de manutenção em duas administrações ou verificar se ainda é possível aumentar a dose até ao limite máximo recomendado, bem como associar a administração de glucocorticoides tópicos ou tacrolimus nesses períodos.

Devido à duração de ação do medicamento, muito raramente se consegue manter os sinais clínicos controlados com a sua administração em dias alternados (Jeromin, 2015), como é possível com a ciclosporina. No nosso estudo, um tutor mencionou que experimentou diminuir a frequência de administração do medicamento e não verificou alteração no grau de prurido do seu cão. No entanto, outro cão, em que este esquema de administração em dias alternados foi experimentado, piorou, tendo de retornar à administração diária do medicamento. Assim, os ajustes na posologia devem ser avaliados caso a caso, mas sempre sob supervisão médico-veterinária.

5.3.2.2. Qualidade de vida dos cães e dos tutores

Para 50% dos tutores inquiridos (20/40), a DAc tem um impacto negativo na sua qualidade de vida e na da sua família, um resultado idêntico ao verificado por Linek e Favrot (2010), em que 48% (47/98) concordaram com esta questão. Curiosamente, Ruivo (2015), que aplicou este questionário a um grupo de tutores de cães com DA também seguidos no HEV da FMV e noutro hospital veterinário da região de Lisboa, obteve uma percentagem ainda mais elevada de tutores a concordar com esta questão (92%, 46/50) (anexo 9).

No nosso estudo, 72,5% dos tutores (29/40) afirmaram que se sentem tristes com a doença de pele do seu cão, o que se correlacionou com o facto de considerarem que a DAc tem um impacto negativo na vida do seu animal. Apesar de a doença não parecer afetar grandemente a vida familiar de 65% dos tutores (26/40), 47,5% deles (19/40) revelaram que o manejo da DAc tem sido desgastante, o que poderá estar associado à dificuldade em administrar certos medicamentos (por exemplo, comprimidos, realização de banhos, etc.) e com o tempo despendido com os tratamentos e em consultas no médico veterinário (Linek & Favrot, 2010). Todavia, segundo 87,5% dos tutores (35/40), pelo menos os comprimidos de oclacitinib são facilmente administrados aos animais e não parecem constituir um incómodo para estes.

Durante o tratamento, numa fase em que os sinais clínicos da DAc estavam controlados na maioria dos cães, 67,5% dos tutores (27/40) consideraram que a doença tem um impacto

negativo na qualidade de vida do seu animal, o que se correlacionou com o impacto na sua própria qualidade de vida. Este resultado também foi próximo do obtido por Linek e Favrot (2010), em que 73% dos tutores (48/98) concordaram com a mesma afirmação. Novamente, esta percentagem foi mais elevada (94%, 47/50) no estudo de Ruivo (2015) (anexo 9). A nossa expectativa antes de aplicar este questionário seria que a percentagem de tutores a concordar com esta questão fosse mais baixa, visto ter-se solicitado que durante o seu preenchimento fosse tida em conta a influência que o tratamento com oclacitinib pudesse ter no impacto da doença. No entanto, o resultado que obtivemos é sugestivo de que, independentemente de as manifestações clínicas da doença estarem controladas, o impacto da DAC na qualidade de vida dos animais afetados está sempre presente, o que pode estar relacionado com o facto de ser uma doença crónica e recidivante, que requer um tratamento a longo prazo e, em muitos casos, para toda a vida do animal. Os tutores pareceram estar cientes disso, visto que 87,5% (35/40) concordaram que o seu cão precisará de tratamento e cuidados de saúde para toda a vida, por causa da doença de pele. A correlação positiva entre as respostas a esta questão (Qc13) e à referente ao impacto negativo da DAC na qualidade de vida do animal, também sugere que os tutores reconhecem a importância de seguir um plano terapêutico a longo prazo, de forma a melhorar a qualidade de vida do seu animal.

A maioria dos tutores (95%, 38/40) considerou que o seu cão está feliz e esta resposta correlacionou-se negativamente com o grau de prurido, o que poderá indicar uma influência da redução do prurido no reconhecimento do bem-estar do animal durante o tratamento. Todavia, também nos estudos de Linek e Favrot (2010) e de Ruivo (2015), os tutores de animais que apresentavam, em média, um prurido mais elevado do que a nossa amostra, concordaram com esta afirmação.

Grande parte dos tutores (75%, 30/40) discordou que o comportamento do seu animal é afetado pela DAC e uma percentagem próxima (70%, 28/40) também discordou que o animal está, de certa forma, cansado devido à doença. Estas respostas também podem resultar do efeito benéfico do tratamento na atitude exibida por estes animais.

Na comparação entre os nossos resultados e os de Linek e Favrot (2010) e de Ruivo (2015) (anexo 9), verificamos que a percentagem de tutores a concordar que o seu animal dorme bem é superior no presente estudo (90%, 36/40; comparativamente a 70%, 69/98 e 60%, 30/50). Adicionalmente, 65% deles (26/40) discordaram que o cão acorda durante a noite para se coçar, lamben e/ou morder, relativamente a 29% (28/98) (Linek e Favrot, 2010) e 36% (18/50) (Ruivo, 2015). O tratamento com oclacitinib poderá ter influenciado a resposta a estas duas questões, visto que se relacionam com as manifestações de prurido e que, no nosso estudo, a maioria dos animais apresentava um grau de prurido ligeiro quando os tutores preencheram este questionário. Considerando que este fármaco não foi administrado aos animais incluídos nos outros dois estudos, a sua utilização na nossa amostra poderá explicar

a diferença observada entre os resultados. Também no estudo de Cosgrove e colaboradores (2015), 88,8 a 95,0% dos tutores concordaram que o seu cão dorme bem desde que iniciaram o tratamento com oclacitinib e 77,1 a 92,6% dos mesmos afirmaram que eles próprios dormem melhor. No nosso estudo, estas questões (Qc8 e Qc9) correlacionaram-se com a RTA, podendo as respostas dos tutores estarem associadas ao facto de o cão dormir no seu quarto e, conseqüentemente, terem uma maior percepção da forma como o animal dorme e se o sono deste é perturbado por episódios de prurido.

Para verificar se houve melhoria na qualidade de vida dos cães tratados com oclacitinib e dos seus tutores teria sido importante realizar o questionário antes do início do tratamento com o medicamento e na fase de manutenção do mesmo, e comparar as respostas nestes dois momentos. Esta foi a metodologia seguida por Noli e colaboradores (2011), que aplicaram o seu questionário a tutores de cães com DA antes e após determinada intervenção terapêutica e determinaram a percentagem de melhoria da qualidade de vida, como uma das formas de avaliar a resposta ao tratamento instituído. Contudo, não sendo o presente estudo prospetivo, quando foi iniciado uma parte dos animais já estava a ser tratada com o oclacitinib, pelo que não foi possível realizar o questionário no primeiro momento. No entanto, aquando do seu preenchimento, alguns tutores referiram que responderiam de forma diferente a certas questões (nomeadamente à QG1, Qc2, QG2, Qc9 e Qc11) se tivessem em conta a fase anterior ao tratamento, o que sugere que a qualidade de vida se alterou. Também no estudo de Noli e colaboradores (2011a), a comparação entre as respostas dos tutores antes e após a terapêutica, revelou uma diminuição nos scores obtidos, indicativa de uma melhoria na qualidade de vida dos animais e dos tutores. A perturbação dos animais, associada à administração da terapêutica, e o consumo de tempo, o cansaço físico dos tutores e as despesas associadas ao maneio da doença, foram os aspetos em que a melhoria foi menos notória (Noli et al., 2011a).

Adicionalmente, nas publicações supracitadas (Linek & Favrot, 2010; Noli et al., 2011b; Ruivo, 2015), os autores demonstraram que a qualidade de vida do animal se correlaciona com o seu grau de prurido e que quanto maior o prurido, maior o impacto negativo da DAC na qualidade de vida. Na realidade, o prurido afeta grandemente o bem-estar e a qualidade de vida destes animais e é o principal sinal clínico a preocupar os tutores e a motivar a sua ida à consulta médico-veterinária. Nesse sentido, a redução do prurido obtida na nossa amostra, em grande parte devida à introdução do oclacitinib no plano terapêutico destes doentes, poderá traduzir-se numa melhoria da sua qualidade de vida. De facto, alguns tutores mencionaram terem notado que a qualidade de vida do seu animal melhorou bastante com o tratamento. Por exemplo, em dois cães que utilizavam frequentemente colar isabelino para prevenir lesões cutâneas por autotraumatismo, deixou de haver essa necessidade desde que se iniciou o tratamento com oclacitinib; e, em grande parte dos animais, a frequência diária de

comportamentos associados ao prurido (coçar, lamber ou morder) reduziu-se de forma significativa, particularmente durante a noite. Isto vai ao encontro dos resultados obtidos nos estudos clínicos anteriores à comercialização do medicamento, em que 97% dos tutores concordaram que o oclacitinib melhorou a qualidade de vida do seu cão e 95% afirmaram que o tratamento melhorou a sua própria qualidade de vida (Zoetis, 2014a).

Muitos tutores (75%, 30/40) revelaram-se preocupados com o custo do tratamento, que a longo prazo poderá afetar a adesão à terapêutica. Exemplificando, o tratamento de manutenção de um cão com 10 kg de peso corporal com oclacitinib (um comprimido de 5,4 mg, s.i.d.) terá um custo mensal de cerca de 30 € para o tutor. Para um cão com 20-30 kg (dois comprimidos de 5,4 mg ou um de 16 mg, s.i.d.), o custo será de 60 € e no caso de um cão com 40 kg de peso corporal (um comprimido e meio de 16 mg, s.i.d.) rondará os 90 €. A este valor acresce o custo da terapêutica concomitante, que depende do plano individual instituído, bem como o das consultas médico-veterinárias regulares, pelo que o manejo da DAc é, de facto, muito dispendioso para os tutores dos animais afetados. Neste estudo, 42,5% dos tutores (17/40) referiram ter de limitar outras despesas para poder pagar o tratamento do seu cão, contrariamente a 52,5% (21/40) que não passam essa necessidade. Porém, a resposta a esta questão é influenciada, não só pelo custo do tratamento, mas também pela capacidade económica dos tutores, podendo ter um maior ou menor impacto na sua própria qualidade de vida.

5.3.2.3. Segurança do tratamento e potenciais efeitos adversos

A maioria dos tutores (77,5%, 31/40) considerou que este tratamento não causou efeitos secundários ao seu animal. A administração do oclacitinib pareceu ser bem tolerada em todos os animais e poucos efeitos adversos foram identificados durante o tratamento, o que está de acordo com o descrito no RCM e com os resultados dos estudos clínicos publicados (Cosgrove et al., 2013a; Cosgrove et al., 2013b; EMA, 2013b). Além disso, nenhum animal teve de interromper a administração do medicamento devido a efeitos adversos. No entanto, 47,5% dos tutores (19/40) revelaram-se preocupados com a administração diária do medicamento a longo prazo e possíveis efeitos adversos daí resultantes.

Os sinais clínicos referidos em dois ou mais animais que iniciaram o tratamento com oclacitinib, incluíram perda de apetite, aumento da sede, aumento da queda de pelo e aparecimento de nódulos cutâneos ou subcutâneos. Contudo, apesar de coincidirem com os efeitos adversos apresentados no RCM e nos estudos clínicos do medicamento, no presente estudo não foi possível estabelecer uma relação de causa-efeito entre o seu aparecimento e o tratamento. Além disso, alguns desses sinais clínicos foram apenas assinalados pelos tutores nas respostas aos questionários, em que eram apresentadas opções com os efeitos

adversos mais frequentes do tratamento. Deste modo, a incidência de efeitos adversos neste estudo pode ter sido enviesada pela influência dessas opções nas respostas dos tutores.

Nos animais em que se identificaram nódulos cutâneos ou subcutâneos (15%, 6/40), que surgiram 3 a 7 meses após o início do tratamento com oclacitinib, confirmaram-se os diagnósticos de quistos de retenção de queratina, papiloma, lipoma, histiocitoma e suspeita de hemangioma ou quisto hemático. Com exceção dos quistos de retenção de queratina e do hemangioma/quisto hemático, o desenvolvimento dos outros tipos de neoplasias também é referido no RCM, nos estudos clínicos publicados sobre a utilização do medicamento em cães com DA e na experiência clínica divulgada por médicos veterinários de outros países (Cosgrove, et al., 2013b; EMA, 2013b; Cosgrove et al., 2015; Jeromin, 2015; Little et al., 2015). No RCM, está descrito o aparecimento de nódulos cutâneos ou subcutâneos até ao 7º dia de tratamento em 1% dos animais (2/216) e até ao 16º dia em 2,6% (4/152) (Cosgrove et al., 2013a; Cosgrove et al., 2013b; EMA, 2013b). No estudo de Cosgrove e colaboradores (2013b), após o 16º dia de tratamento com este fármaco é referida uma incidência de nódulos cutâneos não especificados em 12% dos animais (34/283), de histiocitoma em 3,9% (11/283) e de lipoma em 2,1% (6/283). Também no estudo de Little et al. (2015), 10,5% dos animais em tratamento com oclacitinib (12/114) desenvolveram nódulos cutâneos, sendo 1,8% (2/114) compatíveis com histiocitoma. Adicionalmente, no estudo clínico publicado sobre a sua utilização do oclacitinib a longo prazo, 19% dos animais (47/247) desenvolveram massas cutâneas ou subcutâneas não especificadas e 1,2% (3/247) foram diagnosticados com mastocitoma, existindo ainda treze casos (5,2%) de suspeita ou diagnóstico de neoplasia noutros órgãos (Cosgrove et al., 2015). Assim, a incidência de nódulos cutâneos ou subcutâneos registada do nosso estudo é próxima à verificada nos estudos clínicos do medicamento.

No entanto, é importante ter em conta que os lipomas, os histiocitomas e os papilomas são das neoplasias que surgem com maior frequência na pele dos cães e que fatores de risco como a raça e a idade também podem estar relacionados com o seu aparecimento (Miller et al., 2013d). O *Retriever* do Labrador, por exemplo, é uma raça predisposta ao desenvolvimento de lipomas e histiocitomas (Miller et al., 2013d) e no nosso estudo foi uma das raças em que estas neoplasias foram diagnosticadas.

Deste modo, seriam necessários estudos em que se investigasse a relação de causalidade entre o aparecimento destes nódulos e o tratamento com este fármaco, em termos de conexão temporal, explicação farmacológica, relação dose-efeito, exclusão de outras causas, entre outros critérios definidos pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária. A realização de estudos multicêntricos em que se comparasse a incidência de nódulos cutâneos ou subcutâneos em cães em tratamento com oclacitinib relativamente à população canina geral seria igualmente relevante.

Nos estudos toxicológicos do oclacitinib, concluiu-se que o fármaco não tem uma ação mutagénica ou genotóxica e não se observaram alterações proliferativas num estudo de toxicidade por via oral em ratos durante 90 dias (EMA, 2013a). Porém, no RCM é referido que o oclacitinib “pode exacerbar neoplasias” devido à sua ação imunomoduladora (EMA, 2013b). De facto, sabe-se que a via de sinalização JAK-STAT intervém na proteção contra o desenvolvimento de neoplasias (Villarino et al., 2015). A enzima JAK1, em particular, é importante na indução da apoptose e na vigilância necessária para destruir células alteradas ou cancerígenas. Por exemplo, é através da combinação JAK1-JAK2 que ocorre a transdução do sinal do IFN- γ , cujo efeito antiproliferativo, apoptótico e de vigilância imunitária contra neoplasias é conhecido (Ren et al., 2013; Hines, 2014). Desta forma, a inibição das enzimas JAK a longo prazo poderá aumentar o risco de exacerbação de doenças neoplásicas.

Nos estudos clínicos da utilização do tofacitinib (Xeljanz®, Pfizer) no tratamento da artrite reumatoide e após a sua introdução no mercado, houve doentes em que se diagnosticou linfoma, melanoma ou outras neoplasias no pulmão, na mama, na próstata, no pâncreas, na pele, entre outros, durante o tratamento, mas desconhece-se qual o efeito do medicamento no seu desenvolvimento e progressão. Assim, no RCM do tofacitinib, os médicos são advertidos a considerarem os riscos e benefícios do tofacitinib antes de o prescreverem a doentes com neoplasia diagnosticada ou nos casos em que se desenvolvem neoplasias durante o tratamento (EMA, 2017; Dailymed, 2017). Os médicos veterinários também devem ter especial atenção na prescrição do oclacitinib a animais com história prévia ou diagnóstico recente de neoplasia maligna e basear a sua decisão sobre a manutenção do tratamento a longo prazo numa avaliação do risco-benefício da utilização do medicamento (EMA, 2013b). Todavia, devemos ser cautelosos ao comparar os dois fármacos, visto que, apesar de terem mecanismos de ação semelhantes, a sua seletividade para as enzimas JAK é distinta, podendo resultar em diferentes efeitos adversos.

Relativamente a outros efeitos adversos identificados neste estudo, os tutores que referiram um aumento da sede do seu animal preencheram o questionário durante os meses de verão, pelo que este sinal também pode ser explicado pela influência da temperatura ambiental, além de poder estar associado a outras doenças concomitantes. Do mesmo modo, o aumento da queda de pelo coincidiu com o fim da primavera, que é uma altura de mudança da pelagem, podendo assim ter sido fisiológico.

A administração do oclacitinib em simultâneo com outros fármacos e terapêuticas, tais como glucocorticoides, antibióticos, antifúngicos, ectoparasiticidas, suplementos dietéticos de AGE, imunoterapia alérgico-específica, analgésicos, anti-inflamatórios não-esteróides e anticonvulsivos, pareceu ser bem tolerada e não foram observados efeitos que pudessem resultar de interações medicamentosas, o que está de acordo com os resultados dos estudos

clínicos do medicamento (Cosgrove et al. 2013a; Cosgrove et al., 2013b; Gadeyne et al., 2014; Cosgrove et al., 2015).

Durante o tratamento de manutenção com oclacitinib, reduziu-se a utilização dos glucocorticoides de administração oral, registando-se apenas três animais que continuaram a ser medicados com estes fármacos em simultâneo, durante um período de tempo prolongado (5%, 2/40) ou em alturas de crise (2,5%, 1/40, a que correspondem as fotografias da figura 14), porque não se mantinham controlados apenas com o oclacitinib. Dos cães que foram medicados com os dois fármacos durante um período de tempo prolongado, um deles, de raça *Chow Chow*, macho e com 4 anos de idade, interrompeu a administração de oclacitinib e manteve-se apenas com os glucocorticoides (prednisolona, na dose 0,2 mg/kg, s.i.d.), visto que, segundo o tutor, o animal não melhorou significativamente com este novo medicamento (nº 5, anexo 8). O outro cão, de raça *Retriever* do Labrador, macho, com 7 anos de idade, apresentava uma pododermatite muito grave, com nódulos e fístulas interdigitais e tumefação das almofadas palmares e plantares, com diagnóstico histopatológico de dermatite crónica hiperplásica complicada por dermatite piogranulomatosa profunda. Este animal estava a ser medicado com metilprednisolona (0,7 mg/kg, s.i.d.), tramadol (2 mg/kg, b.i.d.), gabapentina (2,5 mg/kg, b.i.d.), amantadina (3 mg/kg, s.i.d.), amoxicilina e ácido clavulânico (20 mg/kg, b.i.d.) e omeprazol, quando se prescreveu o oclacitinib, com o objetivo de realizar o desmame dos glucocorticoides. Porém, ao realizar esse desmame, o prurido e a dificuldade de locomoção intensificaram-se, pelo que foi necessário reintroduzir os glucocorticoides. Houve ainda uma interrupção temporária da administração do oclacitinib, devido à falta do medicamento, que também resultou num agravamento do prurido. Neste caso clínico, o oclacitinib, por si só, não manteve o doente controlado, no entanto, quando associado aos glucocorticoides permitiu reduzir a dose destes fármacos para metade (0,3 mg/kg, s.i.d.) e contribuiu para uma melhoria dos sinais clínicos e qualidade de vida do animal durante cerca de 5 meses. Com a continuação do tratamento, notaram-se períodos de agravamento dos sinais clínicos e surgiram efeitos secundários, nomeadamente vômito, diarreia, polifagia, polidipsia, poliúria, tremores, fraqueza nos membros posteriores e aumento das enzimas hepáticas, provavelmente associados à administração prolongada de glucocorticoides.

Apesar de a administração simultânea de oclacitinib e glucocorticoides não ser recomendada (Zoetis, 2013a; Hines, 2014; Falk & Ferrer, 2015; Jeromin, 2015; Zoetis, 2016a), também foi realizada no estudo de Cosgrove e colaboradores (2015) em 12,6% dos cães (31/247), com crises sazonais de DA ou noutras situações (períodos pré e pós-cirúrgico, casos de doença inflamatória intestinal, otite, entre outros). Destes cães, 19% (6/31) exibiram efeitos adversos durante a administração dos dois fármacos, nomeadamente vômito (3/6), diarreia (1/6), hematemesa e hematoquezia (1/6), mas não houve a necessidade de interromper a administração dos medicamentos, exceto num caso de cetoacidose diabética (1/6), num

animal que já tinha diabetes quando foi incluído no estudo (Cosgrove et al., 2015). Tanto quanto é do nosso conhecimento, ainda não foram realizados estudos que avaliem a segurança da administração simultânea de oclacitinib e glucocorticoides (Falk & Ferrer, 2015; Zoetis, 2016a), desconhecendo-se se podem surgir efeitos secundários a uma interação medicamentosa ou ao aumento da imunossupressão, o que seria, a nosso ver, importante investigar no futuro.

5.3.2.4. Satisfação dos tutores com o tratamento

Como anteriormente mencionado, a grande maioria dos tutores afirmou estar satisfeita ou muito satisfeita com o tratamento com oclacitinib. Apenas dois tutores (5%) indicaram estar pouco satisfeitos e um (2,5%) referiu estar insatisfeito com este medicamento. Este último tutor foi um dos que interrompeu definitivamente a administração do oclacitinib, por não ter notado melhoria nos sinais clínicos do seu cão (nº 5, anexo 8) durante o tratamento. Consideramos que estes resultados são muito positivos para um medicamento que entrou recentemente no mercado e sugerem que a melhoria observada nos animais, além de estatisticamente e clinicamente significativa, também é percebida pelos tutores dos cães que se encontram a realizar este tratamento, o que pode ser importante na adesão e manutenção da terapêutica.

Nos estudos clínicos anteriores à comercialização do medicamento, também se avaliou a opinião dos tutores dos cães e dos médicos veterinários assistentes sobre a utilização deste novo medicamento. No ano de 2013, mais de 400 médicos veterinários e cerca de 1000 cães participaram nesses estudos. Quando os estudos terminaram, foram inquiridos 119 médicos veterinários e 356 tutores e obteve-se uma opinião muito positiva sobre a utilização do oclacitinib nesses animais. Na opinião dos médicos veterinários, 96% estavam satisfeitos com a eficácia do medicamento, 98% com a rapidez do seu início de ação, 91% com os poucos efeitos secundários e 99% recomendariam o medicamento a colegas. Adicionalmente, a maioria dos médicos veterinários afirmou que iria passar a prescrever o oclacitinib nos próximos animais que se apresentassem à consulta com prurido. Cerca de 50% revelaram que iriam substituir a prescrição de glucocorticoides por oclacitinib e mais de 75% iriam substituir a prescrição de ciclosporina por este fármaco (Zoetis, 2014a).

5.4. Limitações, viés do estudo e aspetos a melhorar

Este estudo apresentou algumas limitações e viés. Por um lado, a amostra populacional é constituída por um número reduzido de animais, comparativamente aos estudos clínicos publicados sobre o medicamento. Se o período de estudo tivesse sido mais alargado, certamente o tamanho da amostra seria maior. Por outro, como anteriormente salientado, estes animais eram acompanhados nas consultas de referência de Dermatologia do HEV da

FMV, ULisboa, pelo que é provável que se tratem de casos clínicos de DAc mais graves e complicados do que os habitualmente seguidos em consultas de primeira opinião. Assim sendo, a resposta ao tratamento com oclacitinib que é analisada nesta dissertação é referente a uma amostra específica de cães com DA e algumas particularidades do tratamento referidas neste estudo podem não ocorrer ou não ser tão evidentes em animais seguidos em consultas de Clínica Geral.

Relativamente ao questionário, nas perguntas da secção II específicas sobre o tratamento com oclacitinib, em que se procurou avaliar a resposta à terapêutica na perspetiva dos tutores, achamos que poderiam ter sido incluídas as opções de resposta “melhorou moderadamente” e “piorou moderadamente”, de modo a aumentar o poder discriminatório. Porém, mantivemos apenas as cinco opções de resposta anteriormente apresentadas, no sentido de simplificar e facilitar a escolha dos inquiridos. A nossa proposta inicial para essas opções incluía valores percentuais (por exemplo, melhorou em 100%, 75%, 50% ou 25%), no entanto a conselho do Professor Telmo Nunes (comunicação pessoal, 20 de julho, 2016) simplificámos as respostas da forma que apresentamos no questionário, de modo a que fossem facilmente percetíveis pelos tutores dos animais.

Como anteriormente referido, a aplicação do questionário no período pré-tratamento poderia ter sido importante na avaliação da melhoria da qualidade de vida dos animais e dos seus tutores, resultante da introdução do oclacitinib no plano terapêutico destes cães. No que diz respeito ao momento em que o questionário foi realizado (28 dias de tratamento com oclacitinib), supomos que as respostas referentes ao início do tratamento, à transição da administração para a dose de manutenção e à interrupção da terapêutica podem não ter sido tão precisas nessa altura, por já ter passado algum tempo. Teria sido interessante ter acompanhado a evolução do grau de prurido nos primeiros 15 dias de tratamento, de modo a determinar a rapidez de ação do medicamento e comprovar a redução mais acentuada do prurido nesta fase inicial, bem como após os 28 dias, por forma a verificar a eficácia da manutenção do tratamento a longo prazo. Também nos casos que interromperam a administração do oclacitinib, teria sido pertinente ter determinado o grau de prurido atingido e o período de tempo que decorreu até pioria dos sinais clínicos.

A incidência de efeitos adversos obtida neste estudo poderá estar de certa forma enviesada, visto que 20% (8/40) foram apenas indicados pelos tutores nas respostas aos questionários e a escolha das opções de resposta apresentadas pode ter sido de algum modo tendencial.

Tendo em conta as limitações identificadas, se neste momento se retomasse este estudo, alguns pontos do desenho experimental supracitados poderiam ser melhorados, nomeadamente as opções de resposta apresentadas no questionário; a realização de um questionário pré-tratamento, em que se explorasse também a resposta à terapêutica prévia; e o registo sistemático do grau de prurido em vários momentos do tratamento. Além disso,

dois objetivos adicionais que poderiam ser incluídos seriam a avaliação da extensão e gravidade das lesões cutâneas, com recurso a escalas como o CADESI-04 ou o CADLI, e a realização de análises sanguíneas a esses animais, antes e após iniciar o tratamento com oclacitinib, que não foram efetuados neste estudo, principalmente por não ser prospetivo.

6. Conclusões e perspetivas futuras

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo sobre a utilização clínica do oclacitinib realizado em Portugal. Os resultados que obtivemos são sugestivos de que este fármaco é bastante eficaz no controlo do prurido de cães com DAc e relativamente seguro a curto prazo, estando associado a poucos efeitos adversos. Os tutores desta amostra de animais revelaram-se satisfeitos com este tratamento e na opinião da maioria o seu animal melhorou muito desde que o oclacitinib foi introduzido no seu plano terapêutico. Este fármaco terá contribuído para uma melhoria na qualidade de vida dos cães afetados e dos seus tutores, sobretudo resultante do alívio do prurido. Tendo em conta que o sucesso terapêutico em cães com DA consiste, sobretudo, em minimizar as manifestações clínicas da doença e melhorar a sua qualidade de vida, consideramos que na maioria dos animais incluídos neste estudo o sucesso terapêutico do tratamento com oclacitinib foi atingido.

O oclacitinib constitui, assim, uma nova opção terapêutica com resultados muito promissores no manejo do prurido canino agudo e crónico, particularmente na DAc, podendo ser utilizado como primeira opção terapêutica ou em alternativa aos fármacos habitualmente utilizados no controlo sintomático desta doença (por exemplo, os glucocorticoides de administração oral e a ciclosporina A), quando estes causem efeitos adversos intoleráveis ou não promovam uma melhoria clínica significativa. No entanto, é importante salientar que sendo um medicamento recente no mercado, a sua eficácia e segurança a longo prazo devem ser continuamente avaliadas no decurso da experiência clínica e com o aumento da casuística de animais tratados. Será igualmente relevante expandir a avaliação da utilização clínica do medicamento a outras doenças cutâneas pruriginosas, à semelhança do que começa a ser feito noutros países.

Além destas questões, também foram levantadas outras hipóteses ao longo da discussão desta dissertação que achamos relevantes para avaliação futura. Uma delas será investigar a segurança da administração concomitante de oclacitinib e glucocorticoides, uma vez que em alguns animais com prurido grave e em momentos de crise de DAc, o tratamento com oclacitinib poderá não ser suficiente para promover um controlo dos sinais clínicos rápido e efetivo. Outra questão será averiguar se existe necessidade de interromper este tratamento para realizar a revacinação anual dos animais, avaliando-se se a resposta vacinal se mantém ou não adequada durante o tratamento. Também são necessários estudos multicêntricos e realizados num período de tempo alargado, que comparem a incidência de nódulos cutâneos

e subcutâneos durante o tratamento com oclacitinib com a encontrada numa população canina com idênticas características demográficas, de modo a chegar a conclusões mais definitivas. Adicionalmente, em caso de suspeita será importante notificar esses casos ao Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária, que irá investigar se existe uma relação de causalidade com o tratamento. Por fim, achamos que seria interessante investigar a eficácia e segurança da administração tópica do oclacitinib em cães com DA, que, se for comprovada, poderá ser útil em casos clínicos mais complicados, em que a administração do fármaco pela via oral, por si só, não seja suficiente para manter os sinais clínicos dos animais controlados.

Bibliografia

- Aleo, M.M., Galvan, E.A., Fleck, T.J., Humphrey, W.R., Coscarelli, E.M., Mahabir, P., McCall, R.B. & Gonzales, A. (2013). Effects of oclacitinib and prednisolone on skin test sensitivity. *Veterinary Dermatology*, 24 (3), 295–309 (abstract).
- Asahina, R. & Maeda, S. (2017). A review of the roles of keratinocyte-derived cytokines and chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis in humans and dogs. *Veterinary Dermatology*, 28(1), 16-e5.
- Bando, T., Morikawa, Y., Komori, T. & Senba, E. (2006). Complete overlap of interleukin-31 receptor A and oncostatin M receptor beta in the adult dorsal root ganglia with distinct developmental expression patterns. *Neuroscience*, 142(4), 1263-71.
- Basra, M.K., Sue-Ho, R. & Finlay, A.Y. (2007). The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease. *British Journal of Dermatology* 156 (3), 528-538.
- Bäumer, W., Rossbach, K., Mischke, R., Reines, I., Langbein-Detsch, I., Lüth, A. & Kleuser B. (2011). Decreased concentration and enhanced metabolism of sphingosine-1-phosphate in lesional skin of dogs with atopic dermatitis: disturbed sphingosine-1-phosphate homeostasis in atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(1), 266-8.
- Bensignor, E., & Olivry, T. (2005). Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: A blinded randomized controlled trial. *Veterinary Dermatology*, 16(1), 52–60.
- Bilsborough, J., Leung, D.Y.M, Maurer, M., Howell, M., Boguniewicz, M., Yao, L., Storey, H., LeCiel, C., Harder, B. & Gross, J.A. (2006). IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*, 117(2), 418-425.
- Bissonnette, R., Papp, K.A., Poulin, Y., Gooderham, M., Raman, M., Mallbris, L., Wang, C., Purohit, V., Mamolo, C., Papacharalambous, J. & Ports, W. C. (2016). Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *British Journal of Dermatology*, 175, 902-911.
- Bizikova, P., Pucheu-Haston, C.M., Eisenschenk, M.N.C., Marsella, R., Nuttall, T., & Santoro, D. (2015a). Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 95-e26.
- Bizikova, P., Santoro, D., Marsella, R., Nuttall, T., Eisenschenk, M.N.C., & Pucheu-Haston, C. M. (2015b). Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 79-e24.
- Boguniewicz, M. & Leung, D., 2011. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunological Reviews*, 242(1), 233–246.
- Blackwood, L. (2010). Tumors of skin and subcutaneous tissues. In J.M. Dobson & B.D.X. Lascelles (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline oncology*. (3rd Ed.). (pp. 130-158). BSAVA.
- Bloom, P. (2013). Nonsteroidal, nonimmunosuppressive therapies for pruritus. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 43(1), 173–87.

- Bringinghurst, C., Waterston, K., Schofield, O., Benjamin, K. & Rees, J.L. (2004). Measurement of itch using actigraphy in pediatric and adult populations. *American Academy of Dermatology*, 893-898.
- Buddenkotte, J. & Steinhoff, M. (2010). Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*, 65(7), 805–21.
- Cardiff University Website. Quality of Life Questionnaires. Acedido em Jul. 8, 2017, disponível em: <http://www.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/>
- Carr, M.N., Torres, S.M.F., Koch, S.N. & Reiter, L.V. (2009). Investigation of the pruritogenic effects of histamine, serotonin, tryptase, substance P and interleukin-2 in healthy dogs. *Veterinary Dermatology*, 20(2), 105-110.
- Clarke, P.M., Fiebig, D.G. & Gerdtham, U. (2008). Optimal recall length in survey design. *Journal of Health Economics* 27, 1275–1284.
- Clear, V., Petersen, A., Rosser Jr, E.J. & Ruggiero, V. (2015). Investigation of the effects of 30 day administration of oclacitinib on intradermal and allergen-specific IgE serology testing in atopic dogs. *Veterinary Dermatology*, 26, 133–159 (abstract).
- Clube Português de Canicultura (2016). Registos individuais por raça 2016. Acedido a 20 de março de 2017, disponível em <http://www.cpc.pt/?registos/estatisticas.pt>
- Collard, W.T., Fielder, A., Zaya, J. & Stegemann, M.R. (2012). The absorption, distribution, metabolism, and elimination of oclacitinib maleate, a novel Janus kinase inhibitor, in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35, 137-178 (abstract).
- Collard, W.T., Hummel, B.D., Fielder, A.F., King, V.L., Boucher, J.F., Mullins, M.A., Malpas, P.B. & Stegemann, M.R. (2014). The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37(3), 279–285.
- Collard, W. (2014). *Pharmacokinetics and ADME (Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination) of Apoquel® (oclacitinib tablet)* (vídeo). Acedido em Nov. 24, 2016, disponível em: <https://www.zoetisus.com/products/dogs/apoquel/resources.aspx>
- Cosgrove, S.B., Cleaver, D.M., King, V.L., Gilmer, A.R., Daniels, A.E., Wren, J.A., & Stegemann, M.R. (2015). Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: Safety, efficacy and quality of life. *Veterinary Dermatology*, 26(3), 171-e35.
- Cosgrove, S.B., Wren, J.A., Cleaver, D.M., Martin, D.D., Walsh, K.F., Harfst, J.A., Follis, S.L., King, V.L., Boucher, J.F. & Stegemann, M. R. (2013a). Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(5), 479-e114.
- Cosgrove, S.B., Wren, J.A., Cleaver, D.M., Walsh, K.F., Follis, S.L., King, V.L., Tena, J.K. & Stegemann, M. R. (2013b). A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(6), 587-e142.
- Dailymed (2017). *Xeljanz - tofacitinib tablet: drug label information*. Acedido em Mai. 31, 2017, disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=68e3d6b2-7838-4d2d-a417-09d919b43e13#S5.2>

- Dalmau, A. (2016). Combatiendo el prurito: un abordaje práctico clínico/terapéutico del paciente prurítico. Webminar Vet Cesman-Hill's, Out. 27, 2016. Hill's Pet Nutrition España y AVEPA.
- Damsky, W. & King., B.A. (2017). JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76 (4), 736-744.
- Day, M.J., Horzinek, M.C., Schultz, R.D. & Squires, R.A. (2016). Guidelines for the vaccination of dogs and cats – compiled by the Vaccination Guidelines Group (VGG) of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA), *Journal of Small Animal Practice*, 57, 1-45.
- DeBoer, D.J. (2014a). Introduction: canine atopic dermatitis as an evolving, multifactorial disease. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz (Eds.), *Veterinary Allergy* (pp. 5–7). Southern Gate, Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell.
- DeBoer, D.J. (2014b). Canine atopic dermatitis: Guidelines for symptomatic medical treatment of canine atopic dermatitis. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz (Eds.), *Veterinary allergy* (pp. 90–95). Southern Gate, Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell.
- DeBoer, D.J., & Hillier, A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): Fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3–4), 271–276.
- DeBoer, D.J. & Marsella, R. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3-4), 239-49.
- DGAV (2017). Atopica 50 mg: Resumo das características do medicamento. Acedido em Abr. 10, 2017, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/3914>
- Dillon, S.R., Sprecher, C., Hammond, A., Bilsborough, J., Rosenfeld-Franklin, M., Presnell, S.R., Haugen, H.S., Maurer, M., Harder, B., Johnston, J., Bort, S., Mudri, S., Kuijper, J.L., Bukowski, T., Shea, P., Dong, D.L., Dasovich, M., Grant, F.J., Lockwood, L., Levin, S.D., LeCiel, C., Waggle, K., Day, H., Topouzis, S., Kramer, J., Kuestner, R., Chen, Z., Foster, D., Parrish-Novak, J. & Gross, J.A. (2004). Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nature Immunology*, 5, 752-760 (abstract).
- European Medicines Agency (2013a). *Apoquel: EPAR - CVMP assessment report for APOQUEL*. Acedido em Jul. 3, 2016, disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/0_02688/vet_med_000280.jsp&mid=WC0b01ac058008d7a8
- European Medicines Agency (2013b). *Apoquel: EPAR - Product information*. Acedido em Set. 20, 2015, disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/0_02688/vet_med_000280.jsp&mid=WC0b01ac058008d7a8
- European Medicines Agency (2017). *Xeljanz: EPAR - Product information*. Acedido em Jun. 7, 2017, disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/00_4214/human_med_001662.jsp
- Falk, E., & Ferrer, L. (2015). Oclacitinib. *Clinician's Brief - Pharmacology/Therapeutics*, 30–32. Acedido em Jun. 18, 2016, disponível em:

- Favrot, C. (2009). Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. *European Journal of Companion Animal Practice*, 19(3), 219–222.
- Favrot, C. (2016). Diagnosis of canine atopic dermatitis (including food allergy). In S. Bettenay, C. Outerbridge, S. Torres & P. Roudebush (Eds.), *Proceedings of the 8th World Congress of Veterinary Dermatology, Bordeaux, 2-4 June*, 78–83.
- Favrot, C., Linek, M., Mueller, R. & Zini, E. (2010a). Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 64–70.
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W. & Picco, F. (2010b). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 23–30.
- Food and Drug Administration. (2013). *Freedom of information summary: NADA 141-345 APOQUEL*. Acedido em Jul. 3, 2016, disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/AnimalV.../UCM363901.pdf>
- Forsythe, P. & Paterson, S. (2014). Ciclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Veterinary Record*, 174(2), 13–21.
- Fukuyama, T., Ehling, S., Cook, E. & Bäumer, W. (2015). Topically administered janus-kinase inhibitors tofacitinib and oclacitinib display impressive antipruritic and anti-inflammatory responses in a model of allergic dermatitis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 354(3), 394–405.
- Fukuyama, T., Ganchingco, J.R. & Bäumer, W. (2017). Demonstration of rebound phenomenon following abrupt withdrawal of the JAK1 inhibitor oclacitinib. *European Journal of Pharmacology*, 794, 20-26.
- Fukuyama, T., Tschernig, T., Qi, Y., Volmer, D.A. & Bäumer, W. (2015). Aggression behaviour induced by oral administration of the Janus-kinase inhibitor tofacitinib, but not oclacitinib, under stressful conditions. *European Journal of Pharmacology*, 764, 278–282.
- Gadeyne, C., Little, P., King, V.L., Edwards, N., Davis, K. & Stegemann, M.R. (2014). Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Veterinary Dermatology*, 25(6), 512-e86.
- Ghoreschi, K., Laurence, A. & O'Shea, J.J. (2009). Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews*, 228(1), 273–287.
- Gonzales, A.J., Bowman, J.W., Fici, G.J., Zhang, M., Mann, D.W. & Mitton-Fry, M. (2014). Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37(4), 317–324.
- Gonzales, A.J., Fleck, T.J., Humphrey, W.R., Galvan, B.A., Aleo, M.M., Mahabir, S.P., Tena, J.K., Greenwood, K.G. & McCall, R.B. (2016). IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Veterinary Dermatology*, 27(1), 34-e10.
- Gonzales, A.J., Humphrey, W.R., Messamore, J.E., Fleck, T.J., Fici, G.J., Shelly, J.A., Teel, J.F., Bammert, G.F., Dunham, S.A., Fuller, T.E. & McCall, R.B. (2013). Interleukin-31: Its

role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 48-e12.

Griffin, C. E. (2014). Diagnosis of canine atopic dermatitis. In C. Noli, A. Foster, & W. Rosenkrantz (Eds.), *Veterinary allergy* (pp. 70–77). Southern Gate, Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell.

Griffin, C.E., & DeBoer, D.J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): Clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3–4), 255–269.

Halliwell, R. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114(3–4), 207–208.

Halliwell, R. (2016). The diagnostic approach to pruritus. In S. Bettenay, C. Outerbridge, S. Torres & P. Roudebush (Eds.), *Proceedings of the 8th World Congress of Veterinary Dermatology, Bordeaux, 2-4 June* (pp. 5–13).

Harrison, D.A. (2012). The JAK/STAT Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4, 1–3.

Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P. & Griffin, C. (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, 11, 196.

Herrmann, I., Bianchini, R., Panakova, L., Horvath-Ungerboeck, C. & Jensen-Jarolim, E. (2016). Possible influence of oclacitinib on the receptor and/or ligand expression of immune cells. *Veterinary Dermatology*, 27(1), 6–121 (abstract).

Hill's Pet Nutrition España. (2016a). *Nuevo Hill's™ Prescription Diet™ Derm Defense™ - Frena el picor* (video). Espanha. Acedido em Out. 29, 2016, disponível em: <http://www.hillsvet.es/es/es/practice-management/videos/derm-defense-video>

Hill's Pet Nutrition España. (2016b). Soluciones nutricionales para ayudarte a manejar todos tus casos dermatológicos. Espanha. Acedido em Out. 29, 2016, disponível em: <http://www.hillsvet.es/es/es/resource-center/dermatology>

Hill's Pet Nutrition US. (2016). Hill's® Prescription Diet® Derm Defense™ Canine. Acedido em Out. 29, 2016, disponível em: <http://www.hillspet.com/en/us/products/pd-canine-derm-defense-dry>

Hill, P.B., Lau, P. & Rybníček, J. (2007). Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Veterinary Dermatology*, 18(5), 301–308.

Hill, P.B., Lo, A., Eden, C.A.N., Huntley, S., Morey, V., Ramsey, S., Richardson, C., Smith, D. J., Sutton, C., Taylor, M.D., Thorpe, E., Tidmarsh, R. & Williams, V. (2006). Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Veterinary Record*, 158, 533-539.

Hillier, A. & Griffin, C.E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): Incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3–4), 147–151.

Hines, R. (2014). Should I giving my allergic dog Apoquel to stop its itching and scratching? Acedido em Jul. 18, 2016, disponível em: <http://www.2ndchance.info/Apoquel.htm>

- Inman, A.O., Olivry, T., Dunston, S.M., Monteiro-Riviere, N.A. & Gatto, H. (2001). Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Veterinary Pathology*, 38(6), 720-3.
- Jaeger, K., Linek, M., Power, H.T., Bettenay, S.V., Zabel, S., Rosychuk, R.A.W. & Mueller, R.S. (2010). Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: A comparison of five locations in three continents. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 118–122.
- Jeromin, A.M. (2015). Apoquel Q&A: Will oclacitinib revolutionize the treatment of allergic dermatitis? *DVM360 Magazine*. Acedido em Jul. 18, 2016, disponível em: <http://veterinarynews.dvm360.com/apoquel-qa-will-oclacitinib-revolutionize-treatment-allergic-dermatitis>
- Kido-Nakahara, M., Furue, M., Ulzii, D. & Nakahara, T. (2017). Itch in Atopic Dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 37(1), 113–122.
- Kirby, A. & Berger, D. (2016). Pearls of wisdom and pitfalls in the treatment of atopy. In *Proceedings of the 2016 Hill's Global Symposium, California, 26-27 April* (pp. 16–21). Acedido em Abr. 27, 2016, disponível em: <http://www.vetfolio.com/2016-hills-global-symposium/pearls-of-wisdom-and-pitfalls-in-the-treatment-of-atopy>
- Koch, S. (2015). What is new in the diagnosis and Management of Canine atopic Dermatitis? *Today's Veterinary Practice*, 95–102.
- Lee, C.H. (2016). Immune regulation in pathophysiology and targeted therapy for itch in atopic dermatitis. *Dermatologica Sinica*, 34(1), 1–5.
- Linek, M. & Favrot, C. (2010). Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. *Veterinary Dermatology*, 21(5), 456–462.
- Liongue, C. & Ward, A. C. (2013). Evolution of the JAK-STAT pathway. *Jak-Stat*, 2(1), e22756.
- Little, P.R., King, V.L., Davis, K.R., Cosgrove, S.B. & Stegemann, M.R. (2015). A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Veterinary Dermatology*, 26(1), 23-e8.
- Lourenço, A.M., Schmidt, V., São Braz, B., Nóbrega, D., Nunes, T., Duarte-Correia, J.H., Matias, D., Maruhashi, E., Rème, C.A. & Nuttall, T. (2016). Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0.0584 % hydrocortisone aceponate spray: a double-blind placebo controlled pilot study. *Veterinary Dermatology*, 27(2), 88-92e25.
- Lourenço-Martins, A.M.G.X.F.L. (2010). *Contribuição para o estudo da dermatite atópica na área metropolitana de Lisboa*. Tese de Doutoramento em Ciências Veterinárias. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa.
- Lourenço-Martins, A.M., Delgado, E., Neto, I., Peleteiro, M.C., Morais-Almeida, M. & Correia, J.H. (2011). Allergic conjunctivitis and conjunctival provocation tests in atopic dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 14(4), 248-56.
- Marsella, R. (2006). Atopic Dermatitis: A New Paradigm. *Conference Proceedings of the Hill's Symposium on Dermatology, Palm Springs, CA., April 2-4* (pp. 7–10).
- Masella, R. (2014). The aberrant immune system in atopic dermatitis. In C. Noli, A. Foster, &

W. Rosenkrantz (Eds.), *Veterinary Allergy* (pp. 16-23). Southern Gate, Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell.

Marsella, R. (2016). Atopic dermatitis: what is the latest in therapy. In S. Bettenay, C. Outerbridge, S. Torres, & P. Roudebush (Eds.), *Proceedings of the 8th World Congress of Veterinary Dermatology, Bordeaux, 2-4 June* (pp. 84–87). Bordeaux.

Marsella, R. & Ahrens, K. (2016). Investigation of the effect of oclacitinib on skin barrier function and ability to prevent allergic sensitization in atopic dogs. *Veterinary Dermatology*, 27, 6–121 (abstract).

Marsella, R. & Girolomoni, G. (2009). Canine models of atopic dermatitis: a useful tool with untapped potential. *The Journal of Investigative Dermatology*, 129(10), 2351–7.

Marsella, R., Nicklin, C.F., Saglio, S., Lopez, J. & Saunders, B. (2004). Investigation on the clinical efficacy and safety of 0 . 1 % tacrolimus ointment (Protopic ®) in canine atopic dermatitis: a randomized , double-blinded , placebo-controlled , cross-over study. *Veterinary Dermatology*, 15, 294–303.

Marsella, R., Olivry, T. & Carlotti, D.N. (2011). Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22(3), 239–248.

Marsella, R. & Sousa, C.A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3–4), 251–253.

Marsella, R., Sousa, C.A., Gonzales, A.J. & Fadok, V.A. (2012). Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(2), 194–207.

McEwan, N. & Buckley, L. (2015). Alternatives to corticosteroids in treating canine pruritus. *Veterinary Focus*, 25(2), 42–46.

Medeiros, A.K.A., Speeckaert, R., Desmet, E., Gele, M.V., De Schepper, S. & Lambert, J. (2016). JAK3 as an Emerging Target for Topical Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *PLOS ONE*, 11(10), 1-16.

MedVet (2017). Atopica: resumo das características do medicamento. Acedido em Jul. 2, 2017, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/Especialidade/49>

Metz, M., Grundmann, S. & Ständer, S. (2011). Pruritus: An overview of current concepts. *Veterinary Dermatology*, 22(2), 121–131.

Michels, G.M., Ramsey, D.S., Walsh, K.F., Martinon, O.M., Mahabir, S.P., Hoevers, J.D., Walters, R.R & Dunham, S.A. (2016). A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 27(6), 478-e129.

Michels, G.M., Walsh, K.F., Kryda, K.A., Mahabir, S.P., Walters, R.R., Hoevers, J.D. & Martinon, O.M. (2016). A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 27(6), 505-e136.

Miller, W.H., Griffin, C.E. & Campbell, K.L. (2013a). Structure and function of the skin. In *Muller & Kirk's small animal dermatology* (7th ed., pp. 1–56). St. Louis, Missouri: Saunders,

Elsevier.

- Miller, W.H., Griffin, C.E. & Campbell, K.L. (2013b). Diagnostic methods. In *Muller & Kirk's small animal dermatology* (7th ed., pp. 57–107). St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier.
- Miller, W. H., Griffin, C. E., Campbell, K. L., & Marsella, R. (2013c). Hypersensitivity disorders: canine atopic dermatitis. In *Muller and Kirk's small animal dermatology* (7th ed., pp. 365–388). St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier.
- Miller, W.H., Griffin, C.E., Campbell, K.L., Clifford, C.A., Lorimier, L., Fan, T.M. & Garrett, L.D. (2013d). Neoplastic and Non-Neoplastic Tumors. In *Muller and Kirk's small animal dermatology* (7th ed., pp. 774–843). St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier.
- Noli, C., Colombo, S., Cornegliani, L., Ghibaudo, G., Persico, P., Vercelli, A. & Galzerano, M. (2011a). Quality of life of dogs with skin disease and of their owners. Part 2: Administration of a questionnaire in various skin diseases and correlation to efficacy of therapy. *Veterinary Dermatology*, 22(4), 344–351.
- Noli, C., Minafò, G. & Galzerano, M. (2011b). Quality of life of dogs with skin diseases and their owners. Part 1: Development and validation of a questionnaire. *Veterinary Dermatology*, 22(4), 335–343.
- Nuttall, T., Douglas, R. & Roberts, E. (2014). Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Veterinary Record*, 174, 3-12.
- Nuttall, T.J. & Halliwell, R.E.W. (2001). Serum antibodies to *Malassezia* yeasts in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 12(6), 327-332.
- Nuttall, T., Harvey, R.G. & McKeever, P.J. (2009a). Introduction: terminology used in the description of dermatologic lesions. In T. Nuttall, R. G. Harvey, & P. J. McKeever (Eds.), *A colour handbook of skin diseases of the dog and cat* (2^a ed., pp. 10–15). London: Manson Publishing.
- Nuttall, T., Harvey, R.G. & McKeever, P.J. (2009b). Pruritic dermatosis: canine atopic dermatitis. In T. Nuttall, R. G. Harvey, & P. J. McKeever (Eds.), *A colour handbook of skin diseases of the dog and cat* (2^a ed., pp. 20–30). London: Manson Publishing.
- Nuttall, T., Uri, M. & Halliwell, R. (2013). Canine atopic dermatitis – what have we learned ? *Veterinary Record*, 23, 201–207.
- Olivry, T. & Bäumer, W. (2015). Atopic itch in dogs: pharmacology and modeling. In A. Cowan & G. Yosipovitch (Eds.). *Pharmacology of itch, Handbook of experimental pharmacology*, 226. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Olivry, T., DeBoer, D.J., Favrot, C., Jackson, H.A., Mueller, R.S., Nuttall, T. & Prélaud, P. (2010a). Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 21(3), 233–248.
- Olivry, T., DeBoer, D.J., Favrot, C., Jackson, H.A., Mueller, R.S., Nuttall, T. & Prélaud, P. (2015). Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research*, 11, 1–15.
- Olivry, T., Foster, A.P., Mueller, R.S., McEwan, N.A., Chesney, C. & Williams, H.C. (2010b). Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled

trials. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 4-22.

Olivry, T., Mayhew, D., Paps, J.S., Linder, K.E., Peredo, C., Rajpal, D., Hofland, H. & Cote-Sierra, J. (2016). Early Activation of Th2/Th22 Inflammatory and Pruritogenic Pathways in Acute Canine Atopic Dermatitis Skin Lesions. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(10), 1–9.

Olivry, T., Saridomichelakis, M., Nuttall, T., Bensignor, E., Griffin, C.E. & Hill, P.B. (2014). Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 25(2), 77-e25.

Osawa, R., Akiyama, M. & Shimizu, H. (2011). Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergology International*, 60(1), 1-9.

Panteri, A., Strehlau, G., Helbig, R., Prost, C. & Doucette, K. (2016). Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. *Veterinary Dermatology*, 27(1), 22-e7.

Patel, A., Forsythe, P. & Smith, S. (2008a). Atopic dermatitis. In T.S.E. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney (Ed.), *Small Animal Dermatology* (pp. 35–44).

Patel, A., Forsythe, P. & Smith, S. (2008b). Introduction to pruritus - pathogenesis and evolution of lesions. In T.S.E. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney (Ed.), *Small Animal Dermatology* (pp. 21–22).

Peleteiro, M.C., Durão, J.C. & Silva, J.F. (2016). Pele e anexos. Documento de apoio às aulas teóricas de Anatomia Patológica II do curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade de Lisboa.

Pendergraft, J.S. (2015). Therapeutics snapshot: oclacitinib maleate. *Plumb's Therapeutics Brief*, 5–7.

Plant, J. (2014). Apoquel safety: how Apoquel is like fine wine - Part 1. *SkinVet Practical Veterinary Dermatology*. Acedido em Out. 28, 2016, disponível em: <https://skinvetblog.com/2014/02/01/apoquel-safety-how-apoquel-is-like-fine-wine-part-1-2/>

Plant, J. (2015). Retrospective evaluation of Apoquel® (oclacitinib) for the treatment of atopic dermatitis. Part 2: monitoring for side effects. *SkinVet Practical Veterinary Dermatology*. Acedido em Out. 28, 2016, disponível em: <https://skinvetblog.com/2015/02/06/retrospective-evaluation-of-apoquel-oclacitinib-for-the-treatment-of-atopic-dermatitis-part-2-monitoring-for-side-effects/>

Plant, J. D. (2007). Repeatability and reproducibility of numerical rating scales and visual analogue scales for canine pruritus severity scoring. *Veterinary Dermatology*, 18(5), 294–300.

Plant, J. D., Gortel, K., Kovalik, M., Polissar, N. L., & Neradilek, M. B. (2012). Development and validation of the Canine Atopic Dermatitis Lesion Index, a scale for the rapid scoring of lesion severity in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 23(6), 515-e103.

Ports, W.C., Khan, S., Lan, S., Lamba, M., Bolduc, C., Bissonnette, R. & Papp, K. (2013). A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor

- tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 169, 137-145.
- Potenzieri, C. & Undem, B.J. (2012). Basic mechanisms of itch. *Clinical and Experimental Allergy*, 42(1), 8–19.
- Pucheu-Haston, C.M. (2016). Atopic dermatitis in the domestic dog. *Clinics in Dermatology*, 34(2), 299–303.
- Pucheu-Haston, C.M., Bizikova, P., Eisenschenk, M.N.C., Santoro, D., Nuttall, T. & Marsella, R. (2015a). Review: The role of antibodies, autoantigens and food allergens in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 115-e30.
- Pucheu-Haston, C.M., Eisenschenk, M.N., Bizikova, P., Marsella, R., Nuttall, T. & Santoro, D. (2015b). Introduction to the review articles by ICADA on the pathogenesis of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 77-8.
- Pucheu-Haston, C.M., Santoro, D., Bizikova, P., Eisenschenk, M.N., Marsella, R. & Nuttall, T. (2015c). Review: Innate immunity, lipid metabolism and nutrition in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26 (2), 104-e28.
- Pucheu-Haston, C.M., Bizikova, P., Marsella, R., Santoro, D., Nuttall, T. & Eisenschenk, M.N. (2015d). Review: Lymphocytes, cytokines, chemokines and the T-helper 1-T-helper 2 balance in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 124-e32.
- Puigdemonta, A., Brazísb, P., Ordeixc, L., Dalmaud, A., Fuertese, E., Olivarf, A., Pérezg, C. & Raverah, I. (2013). Efficacy of a new topical cyclosporine A formulation in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *The Veterinary Journal*, 197(2), 280-285 (abstract).
- Punwani, N., Scherle, P., Flores, R., Shi, J., Liang, J., Yeleswaram, S., Levy, R., Williams, W. & Gottlieb, A. (2012). Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(4):658-64.
- Rawlings, J.S., Rosler, K.M. & Harrison, D.A. (2004). The JAK/STAT signaling pathway. *Journal of Cell Science*, 117(8), 1281–1283.
- Ren, Y., Zhang, Y., Liu, R.Z., Fenstermacher, D.A., Wright, K.L., Teer, J.K. & Wu, J. (2013). JAK1 truncating mutations in gynecologic cancer define new role of cancer-associated protein tyrosine kinase aberrations. *Scientific Reports*, 3 (3042), 1-8.
- Ruivo, C.I.R.O. (2015). *Dermatite atópica canina – impacto na qualidade de vida do doente e seus donos*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.
- Roque, J.B., O'Leary, C.A., Kyaw-Tanner, M., Latter, M., Mason, K., Shipstone, M., Vogelnest, L. & Duffy, D.L. (2009). Haplotype sharing excludes canine orthologous filaggrin locus in atopy in West Highland White Terriers. *Animal Genetics*, 40, 788-794.
- Rugg, C.A., McCandless, E.E., Messamore, J.E. & Gonzales, A.J. (2014). Oclacitinib (Apoquel®) inhibits allergen induced production of interleukin-31 but not interferon-γ or interleukin-4 in canine Th2 cells. *Veterinary Dermatology*, 25, 383–405 (abstract).
- Rybníček, J., Lau-Gillard, P. J., Harvey, R., & Hill, P. B. (2009). Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Veterinary Dermatology*, 20(2), 115–122.

- Saito, E.K. & Rhoads, C. (2015). Prevalence of canine atopy. *Veterinary Focus*, 25, 26–28.
- Santoro, D., Marsella, R., Pucheu-Haston, C.M., Eisenschenk, M.N.C., Nuttall, T. & Bizikova, P. (2015). Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: Skin barrier and host-micro-organism interaction. *Veterinary Dermatology*, 26(2), 84-e25.
- Saridomichelakis, M.N. & Olivry, T. (2016). An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal*, 207, 29–37.
- Schindler, C., Levy, D.E. & Decker, T. (2007). JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *Journal of Biological Chemistry*, 282(28), 20059–20063.
- Shaw, S.C., Wood, J.L., Freeman, J., Littlewood, J.D. & Hannant D. (2004). Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *American Journal of Veterinary Research*, 65(7), 1014-20 (abstract).
- Shimada, K., Yoshihara, T., Yamamoto, M., Konno, K., Momoi, Y., Nishifuji, K. & Iwasaki, T. (2008). Transepidermal water loss (TEWL) reflects skin barrier function of dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70(8), 841-3.
- Shimada, K., Yoon, J.S., Yoshihara, T., Iwasaki, T. & Nishifuji, K. (2009). Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 20(5-6), 541-6.
- Sogeval Laboratory (2010). Douxo: our solutions for the management of allergy. Acedido em Mar. 5, 2017, disponível em: <http://www.douxo.us/dermatology/douxo-dermatology-dogs-allergies-shampoo.html>
- Sonkoly, E., Muller, A., Lauerma, A.I., Pivarcsi, A., Soto, H., Kemeny, L., Alenius, H., Dieu-Nosjean, M., Meller, S., Rieker, J., Steinhoff, M., Hoffmann, T.K., Ruzicka, T., Zlotnik, A. & Homey, B. (2006). IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*, 117(2), 411-416.
- Sousa, C.A. (2015). Itch symposia: pruritus pathways - the veterinary perspective (or why i need to re-learn neurology). In *29th Proceedings of the North American Veterinary Dermatology Forum Nashville, Tennessee, April 15-18* (pp. 217–222).
- Sousa, C.A. & Marsella, R. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): Genetic factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3–4), 153–157.
- Steinhoff, M., Bienenstock, J., Schmelz, M., Maurer, M., Wei, E., & Bíró, T. (2006). Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *The Journal of Investigative Dermatology*, 126(8), 1705–1718.
- Sundburg, C.R., Belanger, J.M., Bannasch, D.L., Famula, T.R. & Oberbauer, A.M., (2016). Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: a retrospective study. *BMC Veterinary Research*, 12 (278), 1-10.
- Tominaga, M. & Takamori, K. (2013). An update on peripheral mechanisms and treatments of itch. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 36(8), 1241–7.
- Vercelli, A. & Cornegliani, L., (2015). Use of oclacitinib for the treatment of acral lick dermatitis in a dog: a case report. *Veterinary Dermatology*, 26(5), 297–313 (abstract).
- Villarino, A.V., Kanno, Y. & O'Shea, J.J. (2015). Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *The Journal of Immunology*, 194(1), 21–27.

- Wilhem, S., Kovalik, M. & Favrot, C. (2010). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22(2), 143–149.
- Yamaoka, K., Saharinen, P., Pesu, M., Et Holt III, V., Silvennoinen, O. & Shea, J.J.O. (2004). The Janus kinases (Jaks). *Genome Biology*, 5(12), 253.1-253.6.
- Yeates, J. & Main, D. (2009). Assessment of companion animal quality of life in veterinary practice and research. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 274–281.
- Yoon, J.S., Nishifuji, K., Sasaki, A., Ide, K., Ishikawa, J., Yoshihara, T. & Iwasaki, T. (2011). Alteration of stratum corneum ceramide profiles in spontaneous canine model of atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 20(9), 732-6.
- Yosipovitch, G. & Papoiu, A. D. P. (2008). What causes itch in atopic dermatitis? *Current Allergy and Asthma Reports*, 8(4), 306–311.
- Zhang, Q., Putheti, P., Zhou, Q., Liu, Q. & Gao, W. (2008). Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 19(5-6), 347-356.
- Zoetis (n.d.). Diagnostic Approach to Pruritus in Dogs. Acedido em Jan. 17, 2016, disponível em: <https://www.zoetisus.com/conditions/dogs/itchcycle/resources.aspx>
- Zoetis (2013a). Apoquel: Prescribing information. Acedido em Set. 20, 2015, disponível em: https://www.apoqueldogs.com/apoquel_pi.pdf
- Zoetis (2013b). *FDA approves APOQUEL® (oclacitinib tablet) to control itch and inflammation in allergic dogs (press release)*. Acedido em Set. 9, 2016 disponível em: https://www.zoetisus.com/bmst-minisite-apoquel/resources.aspx?utm_source=owner&utm_medium=click&utm_campaign=Apoquelztssite
- Zoetis (2014a). Apoquel: changing the way you treat canine allergic dermatitis - perspectives from your colleagues and clients. Acedido em Dez. 4, 2016, disponível em https://www.zoetisus.com/bmst-minisite-apoquel/resources.aspx?utm_source=owner&utm_medium=click&utm_campaign=Apoquelztssite
- Zoetis (2014b). Apoquel: US Technical Monograph. Acedido em Jul. 5, 2016, disponível em: <https://www.zoetisus.com/products/dogs/apoquel/pdf/apoqueltechnicalmonograph.pdf>
- Zoetis (2014c). *Apoquel® (oclacitinib tablet) mode of action (vídeo)*. Acedido em Out. 26, 2016, disponível em: https://www.zoetisus.com/bmst-minisite-apoquel/mechanism-of-action.aspx?utm_source=MOA&utm_medium=click&utm_campaign=Apoquelztssite
- Zoetis (2014d). *APOQUEL® (oclacitinib tablet) now available to treat “itchy” dogs (press release)*. Acedido em Set. 9, 2016, disponível em: https://www.zoetisus.com/bmst-minisite-apoquel/resources.aspx?utm_source=owner&utm_medium=click&utm_campaign=Apoquelztssite
- Zoetis (2014e). *Zoetis launches Apoquel® – a novel dermatology solution for canine pruritus first Janus Kinase inhibitor approved for veterinary use in Europe (press release)*. Acedido em Set. 9, 2016, disponível em: https://www.zoetisus.com/bmst-minisite-apoquel/resources.aspx?utm_source=owner&utm_medium=click&utm_campaign=Apoquelztssite

Zoetis (2015). Apoquel pet owner brochure. Acedido em Out. 26, 2016, disponível em: https://www.zoetisus.com/apoquel-pet-owner/resources.aspx?utm_source=Dosing&utm_medium=click&utm_campaign=Apoquelztssite

Zoetis (2016a). Zoetis: Apoquel. Acedido em Out. 26, 2016, disponível em: <https://www.zoetisus.com/bmst-minisite-apoquel/>

Zoetis (2016b). Zoetis: Canine Atopic Dermatitis Immunotherapeutic. Acedido em Mar. 4, 2016, disponível em: <https://www.zoetisus.com/products/dogs/il-31/index.aspx>

Zoetis (2016c). Zoetis history. Acedido a Out. 26, 2016, disponível em: <https://www.zoetis.com/search-results.aspx?q=apoquel>

Zoetis United States (2016) Zoetis: Cytopoint. Acedido a Dez. 4, 2016, disponível em: <https://www.zoetisus.com/products/dogs/cytopoint/index.aspx>

Anexo 1 – Glossário de lesões cutâneas

Tabela 18: Glossário de lesões cutâneas primárias e secundárias.

Adaptado de Miller, Griffin & Campbell (2013b); Nuttall et al.(2009a); e Peleteiro, Durão & Silva (2016).

<u>Denominação</u>	<u>Definição</u>
Alopécia	Perda parcial ou total de pelo, por ausência da sua formação (primária) ou por destruição (secundária) resultante de foliculite ou autotraumatismo.
Colarete epidérmico	“Colar” de material queratinizado descamado em torno de uma lesão eritematosa, que surge por rotura de vesículas, bolhas, pústulas ou pápulas
Crostas	Exsudação seca constituída por células mortas, aglutinadas por soro e sangue e aderentes aos tecidos subjacentes.
Dermatite húmida aguda (<i>hot spots</i>)	Área cutânea localizada de inflamação aguda e exsudação, que é agravada por autotraumatismo (também se designa dermatite piotraumática).
Eritema	Coloração avermelhada da pele, devida ao aumento do fluxo sanguíneo cutâneo na região.
Escoriação	Lesão cutânea superficial, resultante de autotraumatismo, com aparência de “riscos” de disposição linear e cor avermelhada e em que há perda das camadas mais superficiais da epiderme.
Fístula cutânea	Lesão cutânea, em que há descontinuidade da epiderme e derme, com aparência de fenda mais ou menos profunda e que permite drenar fluidos teciduais.
Hiperpigmentação	Excesso de coloração da pele, focal ou difuso, que geralmente ocorre na inflamação cutânea crónica ou alterações endócrinas.
Hiperidrose	Sudação excessiva.
Liquenificação	Espessamento e endurecimento da pele, em que se acentuam os sulcos cutâneos, resultante de fricção frequente ou inflamação crónica.
Máculas eritematosas	Áreas planas de coloração avermelhada, até 1 cm de diâmetro, associadas a um aumento do fluxo sanguíneo cutâneo na região (quando excede 1 cm de diâmetro passa a designar-se mancha).
Nódulo	Elevação cutânea circunscrita, sólida, com mais de 1 cm de diâmetro, associada a infiltração e/ou proliferação celular inflamatória ou neoplásica.
Pápula	Elevação cutânea circunscrita, sólida e de pequena dimensão (até 1 cm de diâmetro), associada a infiltração e/ou proliferação celular ou edema.
Pústula	Elevação cutânea circunscrita, de pequenas dimensões e com conteúdo purulento e coloração amarela.
Seborreia	Excessiva formação de escamas, devida a alteração da queratinização.
Urticária	Reação cutânea caracterizada pela formação de numerosas pápulas com cerca de 1 cm de diâmetro, dispersas pelo corpo, mas que podem coalescer.

Anexo 2 – Ilustração de lesões cutâneas em casos clínicos de DAC

Figura 15: Exemplificação da distribuição e tipo de lesões cutâneas em casos clínicos de DAC.



Fotografias originais tiradas com consentimento dos tutores dos animais.

Legenda: a) Alopecia e liquenificação perioculares; b) eritema moderado nas regiões corporais ventrais (axilas, abdômen ventral, virilhas e face medial das coxas); c) eritema e alopecia perilabial; d) eritema ligeiro na zona flexural do cotovelo e face medial do membro anterior; e) eritema grave e alopecia auto-induzida na zona dorsal da extremidade podal e espaços interdigitais; e) eritema, liquenificação e alopecia na zona palmar da extremidade podal e espaços interdigitais.

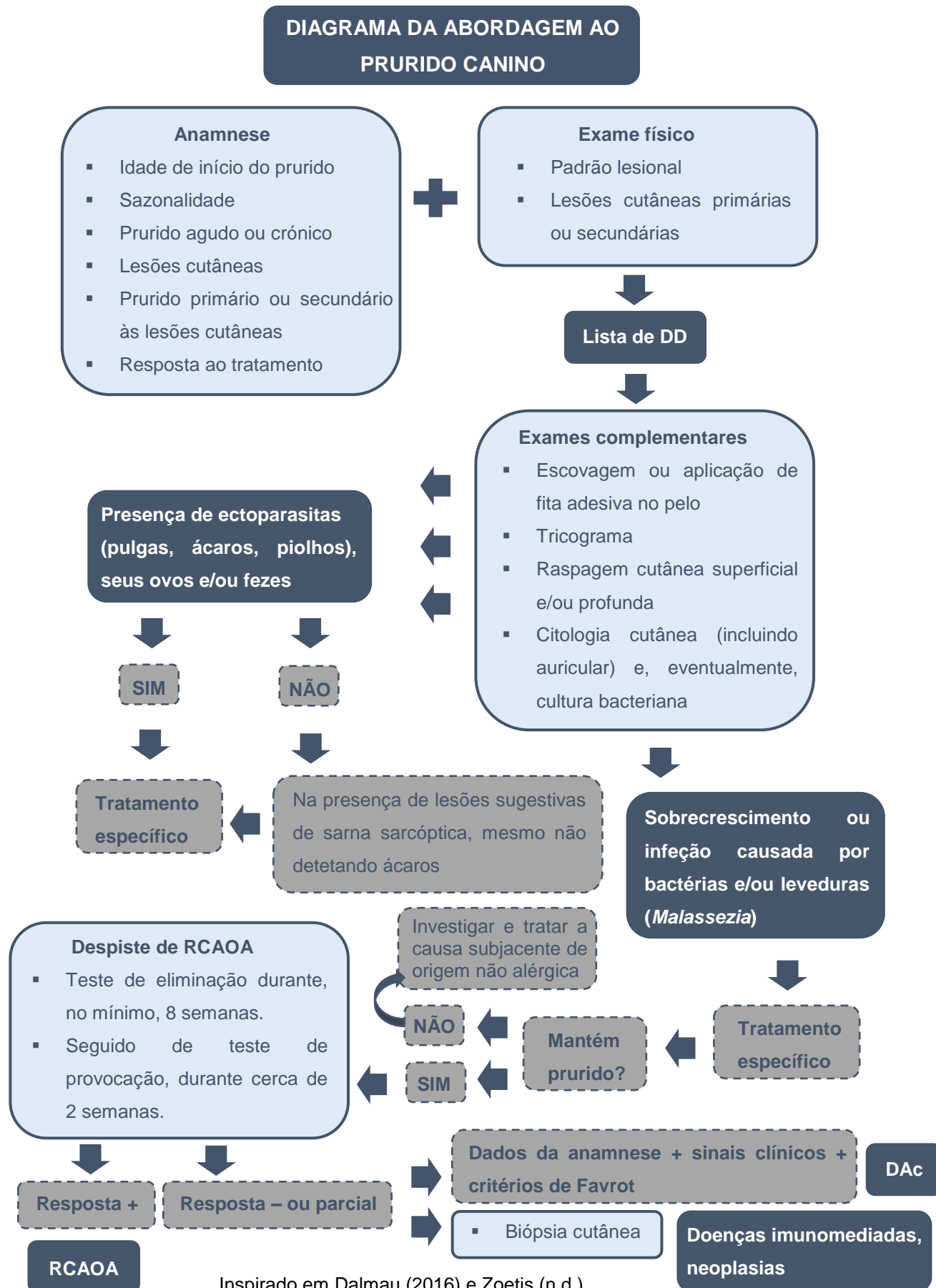
Figura 16: Exemplificação de lesões cutâneas secundárias em casos clínicos de DAc crónica.



Fotografias originais tiradas com consentimento dos tutores dos animais.

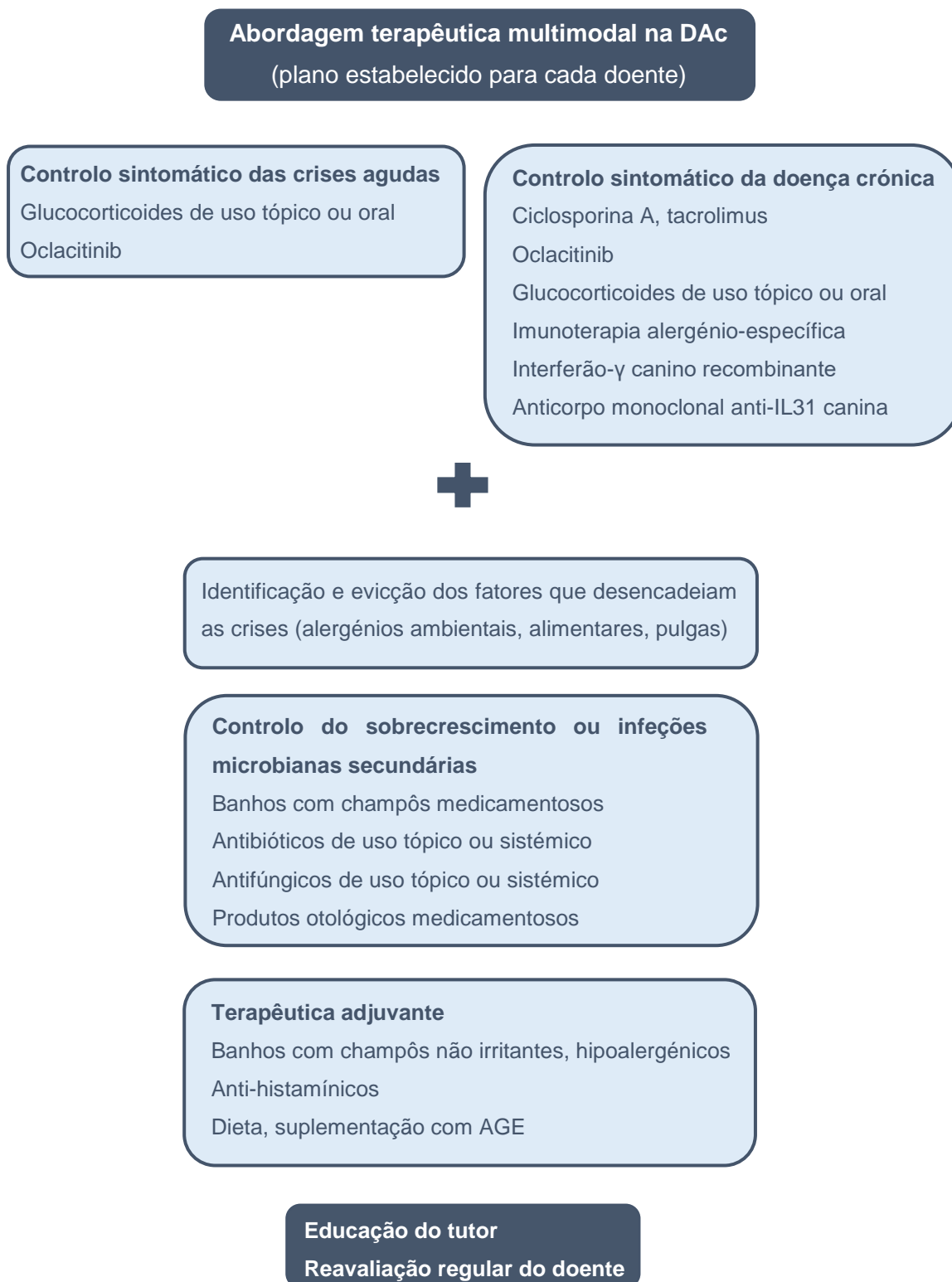
Legenda: a) Caso clínico de DAc crónica, em que se observa alopecia, eritema e liquenificação graves, com distribuição ventral (axilas, abdómen ventral, virilhas e face medial das coxas); b) alopecia, eritema e liquenificação graves na zona ventral da cauda e no períneo; c) caso clínico de DAc crónica, em que é evidente a presença de alopecia, liquenificação e hiperpigmentação graves, com distribuição ventral (axilas, abdómen ventral, virilhas e face medial das coxas).

Anexo 3 – Diagrama de abordagem às causas do prurido canino



Inspirado em Dalmau (2016) e Zoetis (n.d.)

Anexo 4 – Abordagem terapêutica multimodal na DAC



Inspirado em Koch (2015) e Olivry et al. (2015).

Anexo 5 – Evidência de eficácia das terapêuticas no manejo da DAc

Tabela 19: Evidência da eficácia das várias terapêuticas utilizadas no manejo da DAc.

Boa evidência de eficácia Glucocorticoides de administração oral Ciclosporina A Oclacitinib
Moderada evidência de eficácia Imunoterapia alérgico-específica Misoprostol de administração oral Pentoxifilina de administração oral Interferão- γ recombinante canino <i>Spray</i> de aceponato de hidrocortisona <i>Spray</i> de triancinolona Tacrolimus Ácidos gordos essenciais de administração oral (efeito poupador dos glucocorticoides)
Escassa ou ausência de evidência de eficácia Terapia com ervas chinesas Gabapentina Ciproheptadina Antibióticos com ação imunomoduladora (por exemplo, doxiciclina) Maleato de masitinib Anti-histamínicos de tipo 1 de primeira e segunda geração Interferão- Ω Ácidos gordos essenciais suplementados na dieta Papaverina Capsaicina de uso tópico Pramoxina de uso tópico Ciclosporina tópica em nano-emulsão Tranilast Antidepressivos tricíclicos (por exemplo, doxepina, amitriptilina)
Evidência de ausência de eficácia Antagonistas dos receptores de leucotrienos cisteínicos Inibidores da síntese de leucotrienos (por exemplo, zafirlucaste, zileuton)

Adaptado de Miller et al. (2013c); Nuttall et al. (2013); Koch (2015); Olivry et al. (2015).

Anexo 6 – Escala de gravidade do prurido

Resposta do seu cão ao Apoquel®

Grau de prurido

Nos cães o prurido (comichão) manifesta-se por coçar, lamber, morder e esfregar o corpo.

Baseando-se na escala de 0 a 10 que se segue, como classifica o grau de prurido que o seu cão apresenta neste momento? _____

10	Prurido muito grave / quase contínuo O prurido não cessa, independentemente do que esteja a acontecer ao seu redor. O cão tem de ser fisicamente impedido de se coçar (por exemplo, com colocação de colar isabelino).
9	
8	Prurido grave / episódios prolongados Prurido pode ocorrer durante a noite e também enquanto come, brinca, faz exercício ou está distraído.
7	
6	Prurido moderado / episódios regulares Prurido pode ocorrer durante a noite, mas não enquanto come, brinca, faz exercício ou está distraído.
5	
4	Prurido ligeiro / episódios um pouco mais frequentes Sem prurido enquanto dorme, come, brinca, faz exercício ou está distraído.
3	
2	Prurido muito ligeiro / episódios ocasionais O cão tem mais prurido do que tinha antes de surgirem os problemas de pele.
1	
0	Cão normal – sem prurido

Adaptado de *Canine Pruritus Severity Scale* (Hill et al., 2007; Rybníček et al., 2009).

Anexo 7 – Questionário sobre a resposta ao tratamento com Apoquel®



Questionário sobre a administração de Apoquel® em cães com dermatite atópica

A equipa do serviço de Dermatologia do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária está a realizar este questionário a tutores de cães com dermatite atópica que iniciaram o tratamento com Apoquel®. O objetivo é avaliar a resposta do seu cão a este medicamento. Este estudo é realizado no âmbito de uma Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária.

Por favor, responda a cada questão tendo em conta a sua experiência com o Apoquel®.

Agradecemos desde já a sua disponibilidade em participar neste estudo!

Data de preenchimento: _____

Duração do tratamento: _____

Nome do cão: _____

Nome do tutor: _____

Idade do tutor:

- ☐ Menos de 30 anos
- ☐ Entre 30 a 60 anos
- ☐ Mais de 60 anos

Género do tutor:

- ☐ Masculino
- ☐ Feminino

I. Questões referentes à sua relação com o seu cão (Relação tutor-animal)

1. Onde o seu cão passa a maior parte do tempo?

- ☐ Em casa, tendo acesso ao exterior durante os passeios
- ☐ Em casa, mas tem acesso livre ao exterior (por exemplo, casa com quintal)
- ☐ No exterior

2. Quantas horas por dia passa com o seu cão, durante as quais ele está sob sua observação?
- ☐ Menos de 2 horas
 - ☐ Entre 2 a 4 horas
 - ☐ Mais de 4 horas
3. É você que alimenta o seu cão?
- ☐ Nunca
 - ☐ Às vezes
 - ☐ A maioria das vezes
4. É você que passeia o seu cão?
- ☐ Nunca
 - ☐ Às vezes
 - ☐ A maioria das vezes
5. O seu cão dorme no seu quarto?
- ☐ Sim
 - ☐ Não
6. Quantas pessoas vivem na sua casa?
- ☐ Moro sozinho(a)
 - ☐ Duas pessoas
 - ☐ Mais do que duas pessoas
7. Quantos cães e gatos vivem na sua casa?
- ☐ Um cão
 - ☐ Um cão e um gato
 - ☐ Dois cães
 - ☐ Mais do que dois animais (cães ou gatos)
8. Qual das seguintes frases melhor representa o que o seu cão significa para si?
- ☐ É o meu animal de estimação
 - ☐ É como um membro da família
 - ☐ É como um filho

II. Resposta do seu cão ao tratamento com Apoquel®

1. Como é que o seu cão respondeu a este medicamento?

- ☐ Piorou muito
- ☐ Piorou ligeiramente
- ☐ Não piorou, nem melhorou
- ☐ Melhorou ligeiramente
- ☐ Melhorou muito

2. Quando passou a administrar o medicamento apenas uma vez ao dia, notou alteração na resposta do seu cão ao tratamento?

- ☐ Piorou muito
- ☐ Piorou ligeiramente
- ☐ Não piorou, nem melhorou
- ☐ Melhorou ligeiramente
- ☐ Melhorou muito

3. Desde que iniciou este tratamento, já interrompeu a administração do medicamento?

- ☐ Sim
- ☐ Não

3.1. Se sim, interrompeu:

- ☐ Por um período de tempo determinado
- ☐ De forma definitiva

3.2. Se sim, por que razão interrompeu?

- ☐ Falta de medicamento
- ☐ Razões económicas
- ☐ Não estava a notar melhoria
- ☐ Razões médico-cirúrgicas
- ☐ Outra _____

3.3. Como é que o seu cão ficou após essa interrupção?

- ☐ Piorou muito
- ☐ Piorou ligeiramente
- ☐ Não piorou, nem melhorou
- ☐ Melhorou ligeiramente
- ☐ Melhorou muito

4. Desde que iniciou este tratamento notou algum destes sinais no seu cão que associe ao medicamento?

- ☐ Diarreia
- ☐ Vômito
- ☐ Perda de apetite
- ☐ Aumento da sede
- ☐ Aparecimento de novas lesões de pele
- ☐ Letargia (está mais quieto que o normal)
- ☐ Outro _____
- ☐ Nenhum

5. Para além do Apoquel®, o seu cão está a fazer mais alguma medicação para a doença de pele?

- ☐ Sim
- ☐ Não

5.1. Se sim, qual?

- ☐ Corticosteroides orais (por exemplo, Lepicortinolo®)
- ☐ Corticosteroides tópicos (por exemplo, Cortavance® *spray*)
- ☐ Anti-histamínico
- ☐ Antibiótico
- ☐ Antifúngico (por exemplo, itraconazol)
- ☐ Imunoterapia alérgico-específica
- ☐ Outra _____

6. De um modo geral, qual o seu grau de satisfação com este tratamento?

- ☐ Insatisfeito
- ☐ Pouco satisfeito
- ☐ Satisfeito
- ☐ Muito satisfeito

III. Qualidade de vida com o Apoquel®

Para cada afirmação selecione a resposta com que mais se identifica neste momento, considerando a experiência que tem tido com o Apoquel®.

As opções de resposta são: discordo completamente, discordo, não concordo nem discordo, concordo ou concordo completamente.

Questões referentes a si, ao seu cão e ao tratamento com Apoquel®		Discordo completamente	Discordo	Não concordo, nem discordo	Concordo	Concordo completamente
QG1	A doença de pele do meu cão tem um impacto negativo na minha qualidade de vida e/ou na da minha família.					
1	Graças ao meu cão eu sou mais ativo(a).					
2	A doença de pele do meu cão faz-me sentir triste.					
3	Cuidar da doença de pele do meu cão tem sido desgastante para mim.					
4	A doença de pele do meu cão alterou a normalidade da minha vida familiar.					
5	Eu não posso deixar o meu cão ao cuidado de outras pessoas por causa da sua doença de pele.					
QG2	A doença de pele do meu cão tem um impacto negativo na sua própria qualidade de vida.					
6	O meu cão está feliz.					
7	O meu cão está ativo e brincalhão.					
8	O meu cão dorme bem.					
9	O meu cão acorda durante a noite para se coçar, lamben e/ou morder.					
10	A doença de pele do meu cão piorou o seu comportamento.					
11	O meu cão está cansado devido à sua doença de pele.					

12	O tratamento em si (comprimidos) é um fardo para o meu cão.					
QG3	O tratamento atual do meu cão (Apoquel®) pode melhorar/estabilizar a sua doença de pele a longo prazo.					
13	O meu cão precisará de tratamento/cuidados para toda a vida.					
14	Não tenho a certeza de qual o melhor tratamento para o meu cão.					
15	Estou confiante de que o tratamento com Apoquel® é eficaz.					
16	O tratamento com Apoquel® causa efeitos secundários ao meu cão.					
17	Estou preocupado com os efeitos secundários do tratamento (a curto e longo prazo).					
18	Estou preocupado com os custos do tratamento (a curto e longo prazo).					
19	Tenho de limitar outras despesas para poder pagar o tratamento do meu cão.					
20	Penso em recorrer à eutanásia por causa da doença de pele do meu cão.					

Legenda: QG significa questão geral

Muito obrigada pela sua colaboração!

Anexo 8 – Valores do grau de prurido e respostas dos tutores

Tabela 20: Grau de prurido e resposta ao tratamento de cada doente da amostra em estudo.

Nº doente	Grau de prurido antes do tratamento com oclacitinib	Grau de prurido aos 28 dias de tratamento com oclacitinib	Resposta ao tratamento com oclacitinib	Alteração na resposta ao tratamento com passagem de b.i.d. a s.i.d.	Grau de satisfação com este tratamento
1	6	6	MM	MM	S
2	6	3	MM	PL	S
3	7	5	MM	NPNM	MS
4	2	0	MM	NPNM	MS
5	2	4	NPNM	NPNM	I
6	4	3	MM	ML	S
7	10	4	MM	NPNM	S
8	8	3	MM	NPNM	MS
9	5	3	MM	NPNM	MS
10	5	2	MM	NPNM	MS
11	7	3	MM	NPNM	MS
12	6	3	MM	NPNM	S
13	3	3	MM	NPNM	MS
14	6	3	MM	PL	MS
15	8	6	MM	NPNM	S
16	6	4	MM	NPNM	MS
17	6	7	ML	PM	PS
18	5	2	MM	NPNM	S
19	10	3	MM	PL	MS
20	0	3	MM	NPNM	MS
21	6	1	MM	NPNM	S
22	8	5	ML	NPNM	S
23	10	7	ML	PL	PS
24	8	2	MM	NPNM	MS
25	8	4	MM	NPNM	S
26	6	1	MM	NPNM	MS
27	5	2	MM	NPNM	MS
28	8	4	MM	NPNM	MS
29	8	3	MM	NPNM	S
30	9	2	MM	NPNM	S
31	9	3	MM	NPNM	MS
32	6	4	MM	NPNM	S
33	7	2	MM	ML	MS
34	7	3	MM	NPNM	S
35	10	2	MM	PL	S
36	6	4	MM	PL	MS

37	7	2	MM	NPNM	S
38	7	4	MM	NPNM	S
39	10	2	MM	NPNM	MS
40	7	1	MM	NPNM	MS

Legenda: MM, melhorou muito; ML, melhorou ligeiramente; NPNM, não piorou, nem melhorou; PL, piorou ligeiramente; PM, piorou muito; MS, muito satisfeito; S, Satisfeito; PS, pouco satisfeito; I, insatisfeito.

A cor laranja são assinalados os cães que não melhoraram ou melhoraram ligeiramente com o tratamento.

A cor verde são assinalados os animais em que ao comparar os registos do grau de prurido antes e após 28 dias de tratamento não se verificou uma redução em termos numéricos, no entanto os tutores notaram uma melhoria significativa do prurido e lesões cutâneas.

Gráfico 9: Resposta ao tratamento com oclacitinib na percepção dos tutores.

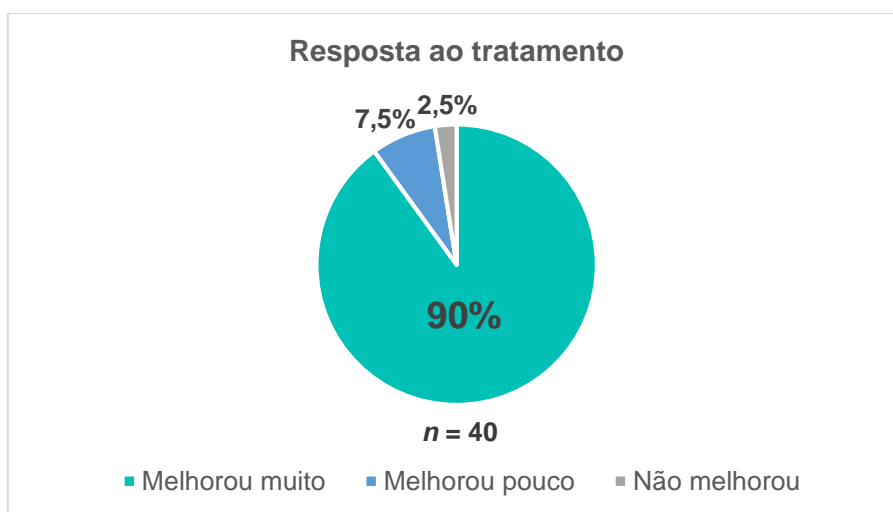


Gráfico 10: Alteração da resposta ao tratamento na administração s.i.d.

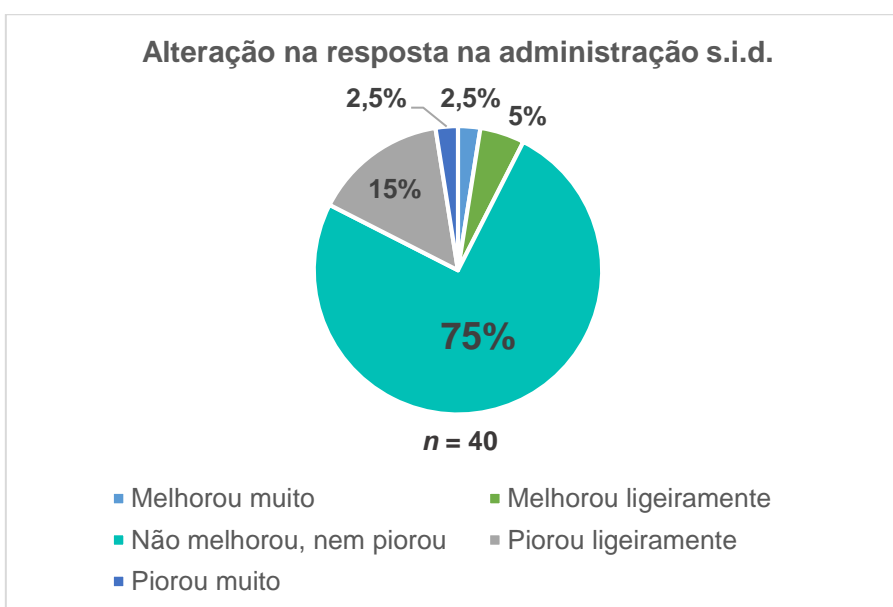


Gráfico 11: Como ficou o animal após a interrupção do tratamento.

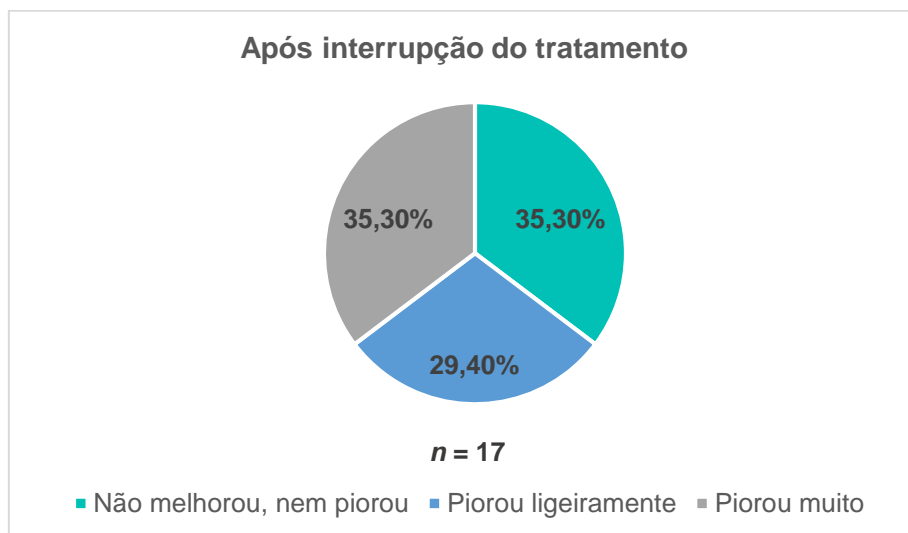
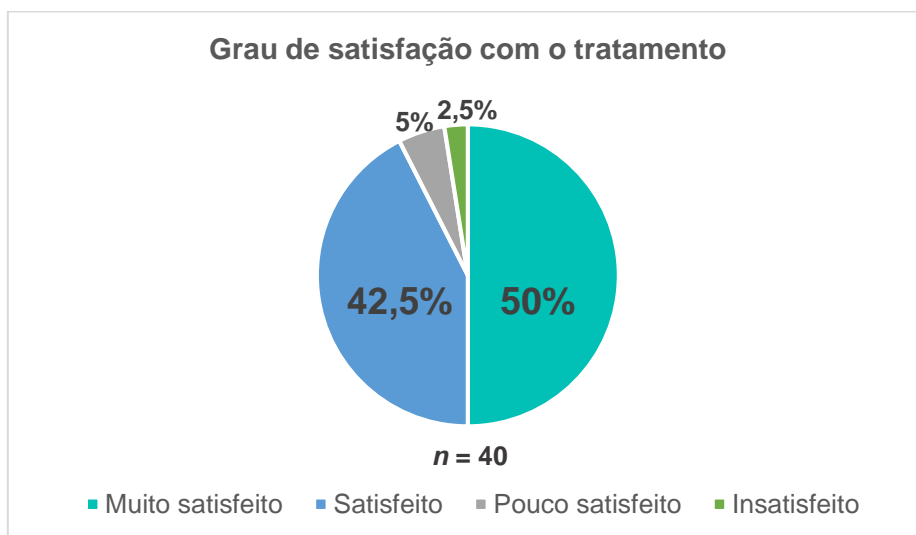


Gráfico 12: Grau de satisfação dos tutores com o tratamento com oclacitinib.



Anexo 9 – Comparação entre as respostas aos questionários

Tabela 21: Comparação entre as respostas aos questionários obtidas no presente estudo e nos estudos de Linek e Favrot (2010) e Ruivo (2015).

Questão	Resultados obtidos no presente estudo (n = 40)	Resultados obtidos no estudo de Linek e Favrot (2010) (n = 98)	Resultados obtidos no estudo de Ruivo (2015) (n = 50)
QG1 – c	50,0% (20/40)	48,0% (47/98)	92,0% (46/50)
Qc1 – c	77,5% (31/40)	90,0% (88/98)	70,0% (35/50)
Qc2 – c	72,5% (29/40)	80,0% (78/98)	86,0% (43/50)
Qc3 – c	47,5% (19/40)	32,0% (31/98)	72,0% (36/50)
Qc4 – d	65,0% (26/40)	63,0% (62/98)	66,0% (33/50)
Qc5 – d	82,5% (33/40)	77,0% (75/98)	60,0% (30/50)
QG2 – c	67,5% (27/40)	73,0% (72/98)	94,0% (47/50)
Qc6 – c	95,0% (38/40)	69,0% (68/98)	94,0% (47/50)
Qc7 – c	97,5% (39/40)	86,0% (84/98)	84,0% (42/50)
Qc8 – c	90,0% (36/40)*	70,0% (69/98)	60,0% (30/50)
Qc9 – d	65,0% (26/40)*	29,0% (28/98)	36,0% (18/50)
Qc10 – d	75,0% (30/40)	65,0% (64/98)	82,0% (41/50)
Qc11 – d	70,0% (28/40)	58,0% (57/98)	38,0% (19/50)
Qc12 – d	87,5% (35/40)*	49,0% (48/98)	30,0% (15/50)
QG3 – c	82,5% (33/40)*	52,0% (51/98)	-----
Qc13 – c	87,5% (35/40)	70,0% (69/98)	-----
Qc14 – c	32,5% (13/40)	36,0% (35/98)	-----
Qc15 – c	77,5% (31/40)	80,0% (78/98)	-----
Qc16 – d	77,5% (31/40)*	45,0% (44/98)	48,0% (24/50)
Qc17 – c	47,5% (19/40)	43,0% (42/98)	-----
Qc18 – c	75,0% (30/40)*	47,0% (46/98)	-----
Qc19 – d	52,5% (21/50)	40,0% (39/98)	32,0% (16/50)
Qc20 – d	100,0% (40/40)	94,0% (92/98)	-----

Legenda: QG, questão geral; Qc, questão complementar; c, concordam; d, discordam. O tracejado significa que não existe resposta a essas questões, porque não foram incluídas no questionário. Com um asterisco (*) são assinaladas as percentagens de resposta cuja diferença comparativamente aos outros dois estudos é mais significativa.